

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HENRI PELLARIN

Né le 27 Octobre 1911, à Nogcin (Savoie)

Les

Leucémies aiguës à monocytes

ÉTUDE CRITIQUE

Président de thèse : M. CLERC, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

ANNÉE 1937

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HENRI PELLARIN

Né le 27 Octobre 1911, à Nogcin (Savoie)

Les
Leucémies aiguës à monocytes
ÉTUDE CRITIQUE

Président de thèse : M. CLERC, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENCRMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SERGENT.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	ÉZANÇON.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	
dulte	
Professeurs sans chaire.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.	Obstétrique	LANTUÉJOUL.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.	Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Hydrologie	BEZANÇON Justin.	Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.	Pathologie chirurgicale..	LEVEUF.
Histologie	BULLIARD.	Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Pathologie médicale.....	CATHALA.	Neurologie et Psychiâtrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.	Pathologie médicale.....	MOREAU.
Physique	DOGNON.	Pathologie chirurgicale..	MOULONGUET.
Urologie	FEY.	Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Parasitologie	GALLIARD.	Anatomie pathologique..	OBERLING.
Bactériologie	GASTINEL.	Pathologie chirurgicale..	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie chirurgicale..	DE GAUDART D'ALLAINES.	Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Physiologie	GAYET.	Obstétrique	PORTES.
Histologie	GIROUD.	Physiologie	RICHET.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.	Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Oto-rhino-laryngologie ..	HALPHEN.	Pathologie chirurgicale..	SÈNÈQUE.
Pharmacologie	HAZARD.	Pathologie expérimentale	TROISIÈRE.
Anatomie pathologique..	HUGUENIN.	Pathologie médicale.....	TURPIN.
Hygiène	JOANNON.	Obstétrique	VIGNES.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.	Pathologie chirurgicale..	WILMOTH.
Obstétrique	LACOMME.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale..	ALGLAVE.	Anatomie pathologique..	LEROUX.
Pharmacologie	BUSQUET.	Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.	Physique	N.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY-			
RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
GUENIOT.			
LE LORIER.			
LEVY-SOLAL.			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	RUPPE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MON FRERE ET A MA BELLE-SŒUR

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur CLERC

*Qui nous a fait le grand hon-
neur de présider notre thèse,
modeste hommage de notre
reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur H. GRENET

MÉDECIN DES HÔPITAUX

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse.*

*Il nous a constamment guidés
de ses conseils et de sa
science dans la réalisation de
ce travail. Nous lui gardons
un sentiment de profonde
gratitude et de grande admi-
ration.*

A Monsieur le Docteur R. LEVENT

*Qui nous a donné l'hospitalité
dans son laboratoire et nous
a fait profiter de ses connais-
sances hématologiques, nous
lui exprimons tous nos remer-
ciements.*

A Monsieur le Docteur P. ISAAC-GEORGES

*Pour l'amabilité et le dévoue-
ment avec lesquels il nous a
aidés.*

*Nous lui devons plus spéciale-
ment d'avoir appris à obser-
ver et à réfléchir en toute in-
dépendance. Nous le remer-
cions sincèrement de l'intérêt
qu'il nous a porté.*

A MES MAITRES

dans les Hôpitaux de Lyon et de Paris

INTRODUCTION

La connaissance de la leucémie à monocytes est de date relativement récente. Reschad et Schilling décrivirent le premier cas de « Leucémie pure à monocytes » en 1913, et jusqu'à ces dernières années peu d'observations parurent sous ce nom. En 1922, Tournaine publie un mémoire remarquable sur les « formes spléniques pures » de la leucémie lymphoïde chronique. Il en décrit comme variété importante la « Leucémie à splénocytes » et « y voit matière à esquisser un nouveau chapitre d'hématologie ». Or l'assimilation des deux termes « splénocytes » et « monocytes » n'est plus beaucoup discutée.

Depuis 1927, Merklen et Wolf ont consacré d'importants travaux au monocyte « troisième élément du sang » et aux « leucémies à monocytes » dont ils sont les plus ardents défenseurs. Ils ont groupé et classé la grande majorité des observations de leucémies à monocytes éparses dans la littérature. Les unes ont été reconnues comme telles par leurs auteurs. Pour les autres, les descriptions en rendent,

d'après eux, le diagnostic rétrospectif soit évident, soit probable. Ils comptent ainsi 23 observations de leucémies à monocytes typiques et 28 de leucémies à monocytes inclassables du fait soit d'une évolution combinée de myélocythémie et de monocythémie, soit de poussées de monocythémie au cours de leucémies chroniques et aiguës, soit de la présence de cellules géantes dans le sang et les tissus de leucémies myéloïde et lymphoïde, soit de la discordance des images hématologiques et des données histologiques. La leucémie à monocytes est née des perfectionnements des techniques de coloration du sang. Alors que la première classification du syndrome leucémique, due à Wirchow, qui eut le mérite de la décrire pour la première fois en 1845 et de lui donner son nom de « Leukaemia », était basée essentiellement sur les manifestations cliniques de l'affection, les nouvelles techniques de coloration permirent une autre division en décrivant à chaque type une formule hématologique caractéristique. Depuis, les progrès de l'hématologie furent toujours liés avant tout aux perfectionnements de ses techniques. C'est à la suite des travaux d'Ehrlich en 1891 et de sa méthode de coloration des leucocytes avec les colorants à l'aniline que l'on distingue les deux formes myéloïdes et lymphoïdes des leucémies en rapport avec la doctrine du dualisme morphologique et philogénique des globules blancs. Celle-ci souleva contre elle dès le début les partisans de l'origine lymphoïde de toutes les cellules sanguines, les unicistes, Hayem, Dominici,

Ranvier, Mallassez. De fait toute une série de cellules mononucléaires ne pouvait trouver place dans le plan du dualisme. Différemment intitulées suivant les auteurs qui les décrivirent « cellules de transition d'Ehrlich, cellules dites de Turck, de Rieder, polyblastes de Maximow, lymphoïdocytes de Pappenheim, cellules leucocytaires de Mallory, cellules adventicielles de Marchand, etc. », ces cellules en discussion fournirent d'excellents arguments aux adversaires du dualisme. Malgré les efforts de Naegeli, Schribbe, Schultze pour les faire dériver des myéloblastes, elles n'en restèrent pas moins la pierre d'achoppement de cette théorie.

L'application à l'hématologie par Michaelis et Wolf de la méthode de coloration de Romanowsky jeta un jour nouveau sur la morphologie des éléments blancs. La description à côté des deux formes classiques, polynucléaires granuleux et lymphocytes ou mononucléaires non granuleux, d'une forme de mononucléaires à granulations spéciales « azurophiles » vint à propos pour éclairer singulièrement le problème. On en déduisit l'existence d'une nouvelle lignée de cellules que de nombreux auteurs appelèrent monocytes. Peu à peu on lui rattacha les autres espèces de globules blancs dont le classement restait en suspens dans la théorie dualiste. L'ensemble de ce nouveau groupe aboutit à l'édification de la conception trialiste avec ses constituants, autonomes morphologiquement, granulocytes, agranulocytes et monocytes. Nous exposerons en détail, plus loin,

cette question du trialisme leucocytaire. Reschad et Schilling apportèrent la preuve clinique de l'autonomie du Monocyte en publiant en 1913 le premier cas de Leucémie pure à monocytes.

Aux arguments morphologiques et cliniques que les trialistes invoquaient pour soutenir leur doctrine vint s'ajouter la preuve de l'origine autonome du monocyte dans le système réticulo-endothélial. Les travaux de Schittenhelm, Mme Sabin, Mori et Sakai, Merken et Wolf en France confirmèrent cette opinion émise par un auteur japonais Kiyono. L'argument embryologique encore nécessaire à Schilling pour affirmer l'autonomie du troisième système leucocytaire existait.

La réalité d'une troisième forme de Leucémie, la Leucémie à monocytes, s'en déduisait, qui se manifestait :

a) cliniquement, par un syndrome morbide comparable à celui des autres leucémies ;

b) hématologiquement, par l'augmentation globale et relative d'un leucocyte à caractère morphologique particulier, le grand mononucléaire ou monocyte ;

c) anatomiquement, par l'Hyperplasie diffuse du tissu hématopoïétique, réticulo-endothélial, chargé de la production des monocytes.

Les Leucémies évoluent sous deux formes : une forme chronique et une forme aiguë. Le premier cas de Leucémie aiguë fut rapporté en 1857 par Friedrich. Ebstein, en 1889 en donna la description cli-

nique basée sur 17 observations princeps. Fraenkel, en 1895, porta son attention particulièrement sur les modifications des cellules du sang et montra que la cellule sanguine caractéristique de la leucémie aiguë est une cellule anormale à protoplasma non granuleux, d'aspect lymphoïde, d'où il conclut que toutes les L. A. étaient lymphogènes. Naegeli, en 1900, décrivit le myéloblaste permettant ainsi, sur la base des caractères cytologiques, la distinction en deux types de L.A., myéloblastique et lymphoblastique. L'élément caractéristique de la L. A. n'est pas toujours identifiable à l'un de ces deux types cytologiques. Ehrlich l'appela cellule-souche ou cellule indifférenciée. Ainsi le plus haut dans la hiérarchie se place la L. A. embryonnaire, où la cellule originelle fait son apparition. Cette opinion prévaut actuellement. Avec la description de la leucémie monocytique vint s'ajouter la L. A. monoblastique. En Amérique une revue de Clough relève dans la littérature sur une vingtaine d'années 23 cas seulement de L. A. à monocytes qu'il juge suffisamment décrits et accepte comme tels. Depuis des observations de plus en plus nombreuses ont été publiées en Allemagne, Italie et France.

Cependant la leucémie monocytique n'est pas encore universellement admise comme entité nosologique. Naegeli leur refuse l'autonomie et les rattache avant tout aux leucémies à myéloblastes ou les considère comme un état leucémoïde à cellules réticulo-endothéliales suscité par des infections aiguës.

En 1935, dans le « Nouveau Traité de Médecine »,

Laubry, Giroux, Marchal, en donnant « droit de cité » dans le volume consacré à l'étude des maladies du sang et des organes hématopoïétiques, à la leucémie à monocytes ne le font pas sans réserves.

DEFINITION

La Leucémie aiguë à monocytes, que nous étudions ici, se caractérise :

a) *cliniquement*, par une évolution fébrile et hémorragique aboutissant rapidement à la mort, sous le couvert de manifestations analogues à celles des autres L. A. difficiles à identifier en dehors des examens du sang ;

b) *au point de vue hématologique*, par la prédominance dans le sang d'éléments monocytaires avec présence d'éléments jeunes, monoblastes, et de formes atypiques sans maturation évolutive ;

c) *au point de vue anatomique*, par une hyperplasie du tissu réticulo-endothélial et une infiltration monocyttaire des organes hématopoïétiques.

Sept cas de Leucémie aiguë à monocytes observés dans le service du docteur Grenet serviront de base à ce travail.

Dans une première partie, nous traiterons l'étude séméiologique, hématologique, anatomo-pathologique de la Leucémie aiguë à monocytes. Dans une

deuxième partie, nous envisagerons ses rapports avec les autres hémopathies aiguës : L. A. d'abord, puis agranulocytose, aleucie hémorragique, anémie aplastique.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

L'enfant L... (Christiane) âgée de 3 ans entre à l'Hôpital Bretonneau le 19 avril 1932 pour complément d'examen et avec le diagnostic probable de Leucémie aiguë. Cette enfant avait joui jusqu'à une date récente d'une santé satisfaisante. Cependant, dès sa naissance, deux faits avaient attiré l'attention, le placenta était volumineux (750 gr.) et l'enfant avait une grosse rate. C'est pourquoi, malgré l'absence de tout antécédent héréditaire probant ou même suspect, malgré les B. W. négatifs chez le père et la mère, notre petite malade avait reçu, au cours de ses premiers mois, deux séries d'injections de Sulfarsenol. A l'âge de 1 an, pour des raisons qui ne sont pas précisées, elle avait subi quelques séances d'irradiation ultra-violette.

Elle a marché à 15 mois. Par la suite, les parents signalent une varicelle à 2 ans, et surtout au mois de Janvier 1932 (soit trois mois avant son entrée à l'Hôpital) une affection fébrile accompagnée de gonflement péri-auriculaire et nommée alors « oreillons ». C'est à ce moment, semble-t-il, qu'il convient de situer le début de la maladie actuelle : c'est alors que sont apparus, en même temps que les tuméfactions péri-auriculaires, de la pâleur et du purpura. A l'aggravation progressive de

ces symptômes se sont superposés, il y a un mois, un épisode pulmonaire aigu à l'allure de pneumonie double et, il y a une dizaine de jours, une angine. En raison de la pâleur de l'enfant, un examen hématologique a été pratiqué en ville peu de jours avant son entrée à l'hôpital et a donné les résultats suivants :

Globules rouges	2.340.000
Globules blancs	157.400
Hémoglobine	45 %
Polynucléaires neutrophiles	5 %
Mononucléaires	6 %
Lymphocytes	6 %
Myeloblastes	83 %
Temps de coagulation	13 minutes

C'est à ce moment qu'elle entre à l'hôpital. Lorsque nous l'examinons, ce qui nous frappe, avant tout, c'est sa pâleur très accentuée avec décoloration des muqueuses. Il ne semble, par contre, n'exister aucun amaigrissement. Les régions péri-auriculaires, des deux côtés, sont le siège d'un gonflement notable, sans modifications des téguments. La palpation permet maintenant de reconnaître nettement qu'il est dû à des adénopathies. Sans provoquer la moindre douleur, on délimite des ganglions volumineux, rénitents et mobiles. D'ailleurs les adénopathies s'étendent à d'autres régions. Moins volumineuses mais de caractère identique, elles envahissent des deux côtés, les groupes sous-maxillaires, carotidiens sus-claviculaires, axillaires et inguinaux.

A ces adénopathies s'associent de l'hépatomégalie et de la splénomégalie. Le Foie, régulier et indolore, déborde de deux travers de doigts le rebord costal. La rate, sur la ligne axillaire, le dépasse de trois ou quatre travers de doigts. Elle est percutable sur une hauteur de 15 à 20 cm.

Le pharynx ne présente qu'un peu de rougeur et de tuméfaction des piliers et des amygdales, sans ulcération, ni exsudat.

Enfin le tableau se complète par un syndrome hémorragique : petit écoulement sanguin par la narine droite, éruption pétéchiale, localisée le premier jour à la partie supérieure de la poitrine, mais généralisée le lendemain à de nombreuses régions tégumentaires.

L'examen des autres organes reste négatif. Notons en particulier l'absence de tout signe pathologique intéressant les appareils circulatoire, respiratoire, urinaire, et nerveux. Mentionnons également que la température normale à l'entrée s'élève dès le lendemain à 39°.

Le 20 avril, un nouvel examen de sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.220.000
Globules blancs	70.000
Hémoglobine	45 %

Formule Leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	5 %
Eosinophiles	1 %
Lymphocytes	12 %
Monoblastes	82 %

Deux points sont à retenir de la comparaison de cette formule sanguine avec la première. C'est d'abord l'extrême instabilité du nombre des leucocytes au cours de ces états. En quelques jours il s'est abaissé de plus de la moitié. C'est ensuite la difficulté que l'on éprouve à identifier les éléments leucocytaires anormaux observés dans de tels cas. Ici, l'élément prédominant avait été nommé « myéloblaste » par un premier observateur. Nous pensons devoir le classer de préférence dans la série monocyttaire.

Il s'agit d'un élément de grande taille, dépassant notablement les dimensions d'un polynucléaire. Son noyau, généralement excentré, est volumineux, à contour polycyclique ou bourgeonnant, à réseau chromatinien lâche. Le protoplasme est hyalin, peu basophile et ne contient, très inconstamment d'ailleurs, que quelques rares granulations azurophiles. Ces caractères nous semblent individualisés des monocytes jeunes ou monoblastes et nous autorisent à ranger cette observation dans le cadre des Leucémies aiguës à monocytes.

Le 21 Avril, surlendemain de son entrée à l'hôpital l'enfant est reprise par ses parents. Nous avons appris son décès quelques jours plus tard.

OBSERVATION II

Le jeune M. (Henri), entre dans le service, le 22 septembre 1932, venant du service d'oto-rhino-laryngologie où l'avaient fait admettre quelques jours auparavant des accidents pharyngés qui ne paraissent plus expliquer actuellement la fièvre persistante.

C'est un garçon de 10 ans qui, malgré une pâleur intense et un état de fatigue profond, paraît bien constitué. D'ailleurs, jusqu'à ces derniers temps, il s'est développé normalement et son passé pathologique ne comporte que des affections accidentelles (coqueluche, varicelle, rougeole, scarlatine, impétigo) qui n'ont laissé aucunes traces. Il est l'aîné de trois autres enfants en bonne santé. Son père est bien portant. Sa mère, morte de « grippe et fièvre puerpérale » ne paraît avoir présenté antérieurement aucune maladie importante. Elle a fait une fausse-couche. La maladie actuelle a débuté le 28 août 1932 par une angine d'allure banale et de

courte durée. Quelques jours plus tard l'enfant semble guéri mais garde une pâleur qui inquiète son père. Le 15 septembre la dysphagie douloureuse reparaît, en même temps que la température s'élève à nouveau à 38°5. L'enfant est conduit à la polyclinique de l'hôpital Bichat où il est examiné par le Docteur P. P. Lévy. La muqueuse pharyngée est d'une rougeur intense surtout au niveau du pilier droit du voile qui semble tuméfié. L'aspect est celui d'une angine phlégmoneuse à son début et c'est avec ce diagnostic que l'enfant est envoyé au service d'oto-rhino-laryngologie de Bretonneau. Mais déjà impressionné par la pâleur de l'enfant le Docteur P. P. Lévy songe à la possibilité d'une Leucémie aiguë.

A Bretonneau, on incise le phlegmon supposé. Mais il ne s'écoule pas de pus. La température reste entre 39° et 40°, la pâleur s'accroît et l'état général s'aggrave. Notons qu'un ensemencement des exsudats pharyngés n'a pas décelé de bacilles diphtériques. L'enfant est passé en médecine le 22 septembre.

Outre la rougeur et l'œdème du pharynx, d'ailleurs en régression, ce qui frappe surtout lorsque nous l'examinons c'est son teint blafard qui dénote, à l'évidence, une anémie intense. Les autres constatations cliniques sont d'un faible intérêt. Une légère intumescence des ganglions cervicaux, aisément expliquée par l'inflammation pharyngée, ne s'accompagne d'aucune autre tuméfaction ganglionnaire. La rate, uniquement perceptible à la percussion, ne paraît présenter qu'une hypertrophie légère. Le foie semble normal ainsi que tous les autres appareils. Par contre un examen hématologique, le 26 septembre, fournit les données suivantes plus significatives :

Globules rouges	2.440.000
Globules blancs	5.800
Hémoglobine	45 %

Polynucléaires neutrophiles	7 %
eosinophiles	0 %
Mastzellen	0 %
Lymphocytes	35 %
Moyens mononucléaires	30 %
Grands mononucléaires	3 %
Monoblastes	25 %

Cette formule sanguine présente trois caractères anormaux qui ne vont faire que s'accroître par la suite :

1° L'anémie intense et sans signes de régénération sanguine. C'est tout au plus si par la suite on comptera dans deux examens de sang deux ou trois hématies nucléées pour cent leucocytes.

2° L'énorme diminution des éléments granuleux qui bientôt ira jusqu'à la disparition complète.

3° La présence en assez grande abondance d'éléments anormaux qui nous ont paru être des monocytes jeunes ou monoblastes. Il s'agit d'éléments de grande taille, à noyau arrondi ou bosselé, présentant un réseau chromatinien assez lâche, à protoplasme hyalin non basophile, ne renfermant que de très rares granulations azurophiles. Leur proportion ne fera que s'accroître pour devenir largement prépondérante.

Nous ne nous étendrons pas sur l'évolution clinique de la maladie qui, par une aggravation progressive, a amené la mort en deux mois environ. Quelques points sont cependant à souligner : c'est d'abord la persistance d'une fièvre élevée, qui après une sédation momentanée à la fin de septembre et au début d'octobre, s'est bientôt rallumée pour prendre jusqu'à la fin une allure désordonnée. Par ailleurs un syndrome hémorragique n'a pas tardé à se surajouter au tableau clinique. Il se manifesta d'abord par des épistaxis répétées et du purpura,

puis dans les derniers jours il se produisit une hémorragie intestinale. Ces hémorragies aggravèrent encore l'anémie contre laquelle furent tentées en vain, l'hépatothérapie, des injections d'acides aminés et à trois reprises de petites transfusions sanguines de 100 à 200 gr. Celles-ci ne furent suivies d'aucune amélioration sérieuse et bien que le donneur appartînt toujours au groupe des donneurs universels, elles provoquèrent chaque fois des chocs importants avec frissons prolongés et clocher thermique élevé. Signalons enfin la survenue intercurrente d'accidents infectieux. C'est ainsi que dans le courant du mois d'octobre on vit se produire une tuméfaction inflammatoire de la lèvre supérieure accompagnée d'un œdème volumineux. Elle finit par se collecter et une incision amena la guérison de cette lésion locale. C'est ainsi également que se produisit dans les derniers jours un abondant écoulement d'oreille.

Quant à l'évolution de la formule sanguine c'est elle qui fait tout l'intérêt de cette observation. Nous en avons vu les caractères essentiels dès le premier examen. Mais peu de jours plus tard s'y ajouta un accroissement rapide du nombre des globules blancs. Si bien qu'on arriva rapidement à une formule dont le type est fourni par l'examen du 24 octobre.

Globules rouges	1.386.000
Globules blancs	60.400
Hémoglobine	45 %
Polynucléaires	0 %
Lymphocytes	6 %
Moyens mononucléaires	2 %
Grands mononucléaires	1 %
Monoblastes	91 %

Au cours des fluctuations que subit cette formule le

maximum de la leucocytose fut de 65.300. Par contre le nombre des leucocytes s'abaissa transitoirement à 22.000 à l'aerné des phénomènes inflammatoires de la lèvre supérieure. C'est là un exemple de l'influence bien connue des infections sur la leucocytose leucémique. Un nouvel abaissement à 24.500 fut noté l'avant veille de la mort. Quant à l'anémie son aggravation progressive ne fut interrompue que par de très passagères rémissions consécutives aux transfusions sanguines. Le dernier examen fournit un taux de 406.000 globules rouges. L'enfant succomba dans le marasme le 17 novembre 1932.

L'autopsie est pratiquée le lendemain. L'examen macroscopique des viscères ne fait guère constater que leur extrême pâleur. Le foie de consistance molle pèse 1000 gr. La rate qui seule a conservé une coloration normale pèse 100 gr. Les ganglions médiastinaux ne présentent qu'une légère tuméfaction. Il existe un léger épanchement séreux dans les deux cavités pleurales.

Quant à l'analyse histologique des viscères ses résultats diffèrent sensiblement de ceux que l'on a l'habitude d'obtenir avec les pièces de sujet ayant succombé à une leucémie. Nulle part on ne trouve cette infiltration leucocytaire d'allure lymphomateuse qui d'ordinaire envahit tous les organes. Le seul reflet des altérations sanguines est la présence dans les capillaires sanguins et parfois parmi les cellules lymphatiques des organes lymphoïdes de quelques monoblastes identiques à ceux que l'on avait trouvés sur les lames de sang. Les seules lésions importantes assez particulières ont été constatées au niveau du foie et de la rate.

Le foie est marbré de zones de dégénérescence très nombreuses formant des îlots au niveau d'un parenchyme relativement conservé. Les zones de dégénérescence sont de façon à peu près constante, centrées par une

veine sus-hépatique. Dans tous les cas sans exception ces zones sont situées à distance d'un espace porte. Elles ne sont plus formées qu'un d'un magma anhiste avec quelques globules rouges et de nombreuses cellules de type monocytaire. Dans les zones conservées, les cellules hépatiques ont gardé leur morphologie normale; on trouve quelques monocytes dans les capillaires sanguins dilatés et entre les travées hépatiques de nombreux éléments du système kupférien.

Deux éléments nous semblent donc caractériser l'histologie du tissu hépatique : d'une part une hypertrophie manifeste du système réticulo-endothélial, d'autre part des foyers de nécrose affectant l'élément glandulaire et envahis par les mêmes éléments réticulo-endothéliaux.

Quant-à la rate elle a conservé sa structure générale. Les corpuscules de Malpighi y sont nettement discernables d'autant plus que, par places surtout, la pulpe splénique est remarquablement pauvre en éléments nucléés. Le réticulum y présente une hypertrophie très nette.

OBSERVATION III

L'enfant D. (Jean-Pierre) âgé de 2 ans et demi est amené à la consultation le 12 octobre 1933 pour un état anémique accompagné de poussées fébriles et de douleurs abdominales.

Cet enfant de corpulence moyenne s'était développé normalement et n'avait été atteint d'aucune maladie jusqu'au début des accidents actuels, il y a trois mois environ. Ses parents sont en bonne santé, deux faits intéressants sont cependant à relever à leur sujet. Le père aurait été frappé à l'âge de 33 ans d'une « congestion cérébrale » sans paralysie des membres mais avec une gêne transitoire de la parole « peut-être dysarthrie, peut-

être aphasie ». Par ailleurs la mère présente une laryngite chronique qu'un spécialiste considère comme de nature banale. B. W. négatif. Elle a fait une fausse-couche à trois mois et, outre notre petit malade, a deux enfants âgés de 7 et 3 ans en bonne santé.

C'est au milieu du mois de juillet dernier qu'a débuté la maladie actuelle et si nous en croyons la mère elle a revêtu une allure paroxystique et périodique assez curieuse. Chaque jeudi l'enfant était pris de douleurs abdominales et de diarrhée, la fièvre s'allumait et persistait jusqu'au dimanche. Pendant l'autre moitié de la semaine l'enfant paraissait d'abord bien portant. Mais peu à peu est apparue une pâleur des téguments qui a fini par constituer un des signes dominants de la maladie. C'est elle qui attire avant tout l'attention du Docteur Dumoulin appelé auprès de l'enfant les premiers jours d'octobre. Il constate en outre une hépatomégalie et surtout une splénomégalie manifeste et nous adresse l'enfant pour avis.

Lors de notre première visite, notre examen ne peut que confirmer les constatations du Docteur Dumoulin. Le petit malade paraît présenter une anémie intense. Le foie est gros et déborde le rebord costal de trois travers de doigts. Il est dur, non douloureux et percutable sur une auteur de 12 cm. La rate dépasse le rebord costal de trois travers de doigts et sa hauteur à la percussion est de 9 cm. 5. On remarque une légère circulation collatérale sur la paroi abdominale. Aux différentes régions ganglionnaires, on perçoit par la palpation quelques ganglions légèrement tuméfiés mais du type banal de la micropolyadénopathie. Une radiographie du thorax ne montre pas d'adénites médiastino-hilaires, non plus d'ailleurs aucunes lésions pulmonaires. Notons en passant que nous constatons les jours suivants le résultat négatif de la cuti-réaction tuberculinique.

Bien plus qu'à la tuberculose c'est à l'hérédo-syphilis que nous pensons d'ailleurs tant en raison du tableau clinique que des antécédents héréditaires exposés ci-dessus. Quoique le B. W. de l'enfant soit négatif, son rôle ne peut pas être complètement écarté. Le diagnostic est bientôt orienté par le résultat de l'examen hématologique immédiatement pratiqué.

Globules rouges	2.238.000	
Globules blancs	22.800	
Hémoglobine	45	%
Valeur globulaire	0,96	%
Polynucléaires-neutrophiles	3	%
Eosinophiles	0,5	%
Mastleucocytes	1,5	%
Lymphocytes	11	%
Moyens mononucléaires	0,5	%
Monocytes	10,5	%
Monoblastes	73	%

Les éléments classés sous le nom de monoblastes se présentent sous des aspects polymorphes. Les uns plus nombreux sont de petite taille, ont un noyau plus riche en chromatine et un protoplasme hyalin d'affinité variable pour les colorants basiques. D'autres plus volumineux ont un gros noyau et un protoplasme peu visible. Ils ont l'aspect de très grands lymphocytes. De toute façon cette formule sanguine, malgré le caractère modéré de la leucocytose, oriente le diagnostic vers les états leucémiques.

L'enfant est revu une semaine plus tard, le 19 octobre et sur notre demande, les parents nous le confient quelques jours pour complément d'examen.

Son état ne s'est pas beaucoup modifié, on note cependant une augmentation de la pâleur, de la splénomé-

galie, de l'hépatomégalie. Mais les jours suivants l'évolution se précipite. La température de 38° à l'entrée s'élève par échelons et en trois jours atteint 40°. L'enfant est blafard, il est dyspnéique et cependant l'auscultation pulmonaire ne révèle aucuns signes morbides. Aucune anomalie non plus de l'appareil circulatoire, mis à part une tachycardie à 176 et un certain érêthisme cardiaque. Le foie s'est encore tuméfié et atteint maintenant 16 cm. de haut. La rate est turgescente, dure comme du bois, indolore. Son bord inférieur atteint la crête iliaque. Sa zone de percussion mesure 14 cm. de hauteur. Il n'existe et il n'a jamais existé depuis le début, aucune manifestation angineuse. Le 22 octobre, se produit une épistaxis qui persiste le 23, malgré un tamponnement des fosses nasales. Un examen hématologique donne les résultats suivants :

Signe du lacet : fortement positif, nombreuses pétéchies.

Temps de saignement : plus de deux heures, malgré une compression effectuée au cours de la 2^e heure.

Temps de coagulation : 6 minutes, coagulation plasmatique et irrétractibilité complète du caillot.

Formule sanguine :

Globules rouges	983.000
Globules blancs	20.700
Hémoglobine	30 %
Valeur globulaire	1,5
Polynucléaires neutrophiles	7 %
Polynucléaires éosinophiles	0 %
Mastleucoocytes	0 %
Lymphocytes	47 %
Moyens mononucléaires	0 %
Monocytes ou monoblastes	46 %

Signalons de plus qu'une recherche des parasites dans les selles s'est montrée négative.

Le 25 octobre l'état de l'enfant s'est encore aggravé. La température avoisine 40°, il est très abattu, d'une pâleur cireuse. Un suintement sanguin incoercible se produit aux points de piqûre. Les parents le reprennent.

OBSERVATION IV

D. Georgette, 15 ans, entre dans le service le 3-10-35, pour un état anémique accompagné de poussées fébriles. Fille unique née de parents bien portants on signale dans ses antécédents une hernie ombilicale opérée il y a trois ans et demi, et il y a trois ans un séjour dans un sanatorium pour une lésion d'un sommet.

Le début de la maladie actuelle doit être reporté aux premiers jours du mois de septembre. A ce moment on s'aperçut de la présence dans ses selles d'anneaux de ténia. Elle prit douze capsules d'extrait étheré de fougère mâle. Le ver fut expulsé, mais on ne sait si la tête est venue. Depuis cette époque, trois signes retiennent l'attention : la fatigue, la pâleur et la fièvre. Cette fièvre est très irrégulière, elle oscille entre 37,5 et 39. L'appétit est cependant conservé, néanmoins cette enfant maigrit de trois kilos en un mois. Les règles sont normales, il n'y a pas d'hémorragies.

Un examen de sang pratiqué en ville, la veille de son entrée à l'hôpital, donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.120.000
Globules blancs	6.000
Hémoglobine	40 %
Polynucléaires neutrophiles	1 %
Lymphocytes	29 %

Grands et moyens mononucléaires.....	} 44 %
Formes anormales	
Formes altérées	4 %
Myélocytes granuleux	1 %
Mégalocytes	3 %

A l'entrée ce qui frappe surtout, c'est la pâleur extrêmement marquée. Les muqueuses sont décolorées, la peau est d'un blanc cireux. La fièvre est à 38,5. L'enfant se plaint d'une grande fatigue, de sueurs nocturnes, et d'être essoufflé au moindre effort. L'examen de la gorge montre une muqueuse extrêmement pâle mais il n'y a pas d'angine ni d'ulcération. La palpation de la région cervicale découvre une légère hypertrophie de quelques ganglions de la chaîne carotidienne. Les autres territoires ganglionnaires sont normaux. La rate est percutable sur cinq travers de doigts, le pôle inférieur est légèrement palpable. Un examen du fond d'œil montre une rétine pâle sans hémorragie, des bords papillaires estompés par places, des veines dilatées et sinueuses. Les urines ne contiennent ni pus, ni sang, ni albumine. Leur ensemencement est négatif. Une cuti-réaction est positive. Une radiographie pulmonaire donne une image normale.

Le 9 octobre, un nouvel examen de sang montre :

Globules rouges	1.806.600
Globules blancs	8.400
Hémoglobine	45 %
Polynucléaires neutrophiles	5 %
éosinophiles	0 %
Mastzellen	0 %
Lymphocytes	26 %
Moyens mononucléaires	4 %
Monocytes	1 %
Monoblastes	64 %

Temps de saignement 7 minutes.

Temps de coagulation 10 minutes.

Le signe du lacet est négatif.

Cet état reste stationnaire jusque vers la fin octobre. Cependant au cours de l'évolution on peut noter un réveil momentané de la moëlle. Les globules rouges passèrent de 628.000 le 16 octobre à 1.403.000 le 21 avec 15 % de réticulocytes. Cette tentative de régénération ne dura pas et l'anémie continua à progresser jusqu'à la fin. Le 25 octobre l'état s'aggrave, la fièvre est plus élevée et oscille entre 38,5 et 39,5. L'enfant est plus fatiguée. Son cœur est rapide et on entend un souffle systolique méso-cardiaque. Le pôle inférieur de la rate est nettement palpable, le foie est également hypertrophié et descend jusqu'au niveau de la ligne de l'ombilic. Enfin le syndrome hémorragique fait son apparition : ecchymoses au niveau des points d'injection, hémorragie rétinienne, épistaxis peu abondantes. Le 1^{er} novembre apparaissent des douleurs dans le bras gauche qui nécessitent l'immobilisation en gouttière.

La formule sanguine est sensiblement la même, une leucocytose modérée remplaçant la leucopénie initiale.

Le 5 novembre :

Globules rouges	612.500
Globules blancs	16.300
Hémoglobine	15 %
Polynucléaires neutrophiles	6 %
Lymphocytes	30 %
Moyens mononucléaires	6 %
Monocytes	10 %
Monoblastes	48 %

L'enfant meurt dans le coma le 7 novembre.

La thérapeutique consista dès le début en extrait de

foie de veau, en ampoules injectables et buvables, en extrait de moëlle osseuse, en protoxalate de fer puis, en une médication anti-hémorragique. Trois injections, trois jours de suite, de 10 cc. de nucléotide de pentose n'amenèrent aucune amélioration.

OBSERVATION V

La jeune S... Laurence, 12 ans, est envoyée dans le service le 9 juillet 1936 pour des douleurs de la région dorso-lombaire apparues il y a environ 15 jours, s'accompagnant d'une grande fatigue, de pâleur et de purpura.

Le père est inconnu. La mère bien portante n'a pas eu de fausse couche ni d'autres enfants; à signaler cependant un point pleurétique il y a 10 ans. Notre malade est née à terme, fut nourrie au sein jusqu'à 6 mois et présenta dans l'enfance la scarlatine, la rougeole, la varicelle. Elle fut opérée des végétations et des amygdales.

Il y a six semaines elle se sentit fatiguée, mais le médecin consulté ne trouva rien. Depuis 15 jours environ apparurent des douleurs dorso-lombaires en même temps que se déclencha brusquement une anémie intense avec purpura. L'anémie empira se traduisant par une grande pâleur et s'accompagna d'un état d'extrême fatigue, d'anoréxie et d'un amaigrissement notable.

A l'entrée, l'examen révèle, outre la pâleur, des taches purpuriques surtout marquées dans la région sous-claviculaire gauche, de nombreuses taches ecchymotiques consécutives à de petits chocs au niveau des genoux, quelques taches pétéchiales sur la paupière droite, sur la jambe et la cheville gauche. La gorge est normale. Il n'y a pas d'adénopathie. La rate est percutable sur quatre travers de doigt, on sent par la palpation son bord

inférieur qui affleure le rebord costal. Le foie est normal. Le cœur et les poumons sont normaux. Au niveau de la colonne vertébrale on note une saillie des trois premières vertèbres lombaires. Cette saillie ne s'accompagne d'aucune douleur à la palpation. Il n'y a pas de gêne à la flexion du tronc. On remarque également une scoliose au niveau de la colonne lombaire.

Le 10 juillet 36, l'examen de sang donne :

Globules rouges	2.730.000
Globules blancs	36.000
Hémoglobine	45 %
Valeur globulaire	0,8 %
Polynucléaires neutrophiles	5 %
Lymphocytes	3 %
Moyens mononucléaires	12 %
Monocytes	44 %
Monoblastes	36 %

Temps de saignement 9 minutes 1/2.

Temps de coagulation 11 minutes.

Le signe du lacet est positif.

Une hémoculture pratiquée le lendemain est négative.

L'évolution fut très rapide, aggravation de tous les signes, surtout de la pâleur. La température qui était de 38 à l'entrée monte à 39,8 le 15. Le 16 l'enfant vomit, elle est en proie à une angoisse très marquée, le lendemain elle a plusieurs syncopes dans la matinée. L'examen ne montre aucun signe nouveau.

La formule sanguine montre l'effondrement des globules rouges et une leucopénie de plus en plus marquée.

Globules rouges	920.000
Globules blancs	4.200
Hémoglobine	20 %

Valeur globulaire	0,8 %
Polynucléaires neutrophiles	5 %
Lymphocytes	12 %
Moyens mononucléaires	22 %
Monocytes	16 %
Monoblastes	34 %
Métamyélocytes	6 %
Formes de transition	5 %

Le 17 l'enfant est emmenée par ses parents. Elle meurt à son arrivée chez elle.

OBSERVATION VI.

L'enfant M... Annette, 5 ans 1/2 entre dans le service le 14 mai 1936, envoyée par son médecin pour un syndrome d'anémie grave avec grosse rate, adénopathie et purpura miliaire.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Elle-même dans sa première année eut une infection intestinale avec éruption de quelques boutons sur le corps. A deux ans 1/2, crises de vomissement avec acétone dans les urines. En mai 1934, elle fit un séjour de quelques mois dans le service pour acrodynie. Son traitement consista en plusieurs séries d'injections d'acétylcholine et en bains carbo-gazeux. Le 25 octobre, sa guérison était complète mais on signalait à ce moment quelques adénopathies cervicales.

L'affection actuelle remonte au 11 avril. L'enfant fut amenée à la consultation où une radiographie et une cuti-réaction pratiquées furent négatives. A l'entrée, elle est très pâle, sa température est de 38. L'examen ne montre ni angine, ni ulcération buccale. Il n'y a pas de taches purpuriques. Par contre on note une hypertrophie gan-

glionnaire dans les régions cervicale, inguinale et axillaire. La rate déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Le foie est normal. Il n'y a rien à signaler au cœur ni au poumon.

Le lendemain de son entrée un examen de sang donne :

Globules rouges	2.333.000
Globules blancs	9.200
Hémoglobine	50 %
Polynucléaires neutrophiles	5 %
Lymphocytes	1 %
Moyens mononucléaires	0 %
Monocytes	83 %
Monoblastes	5 %

A partir du 20 mai, la température s'élève par grandes oscillations jusqu'à 39.8. Autour de chaque point d'injection se forment de larges ecchymoses. L'éruption purpurique n'a pas réapparu. Le 24 mai se produisirent une grosse hémorragie nasale et une hémorragie digestive. Deux hémocultures furent négatives. La dernière formule sanguine donne :

Globules rouges	3.180.000
Globules blancs	10.000
Hémoglobine	50 %
Polynucléaires neutrophiles	3,6 %
Lymphocytes	0,9 %
Moyens mononucléaires	11,8 %
Monocytes	80 %
Monoblastes	3,6 %

Mort le 25 Mai.

OBSERVATION VII

C... Ginette, 9 ans, entre dans le service le 7/4/36, envoyée par son médecin pour pâleur, purpura et splénomégalie.

Le père et la mère sont bien portants. Ils n'ont pas eu d'autres enfants. Ginette est née à 8 mois et pesait seulement à sa naissance, 3 livres 450. Elevée au biberon, elle a marché à 10 mois. Comme maladies antérieures, on signale la rougeole, la varicelle et la coqueluche. Elle fut opérée des végétations, il y a 2 ans.

La maladie actuelle remonte à la fin du mois de janvier. A ce moment, l'enfant se plaint de maux de tête, mais elle continue, cependant, à aller à l'école jusqu'en mars. Aux maux de tête s'ajoutent alors des douleurs tantôt dans un bras, tantôt dans une jambe et également des maux de dents. Ces malaises s'accompagnaient d'un petit mouvement fébrile. Pendant 2 ou 3 jours, l'enfant restait couchée, puis, se sentant mieux, se relevait. Mais, quelques jours après, la fatigue et la fièvre recommençaient. Depuis 2 ou 3 mois, ses parents avaient remarqué qu'elle était plus pâle qu'avant et lui faisaient prendre des fortifiants.

Depuis une quinzaine de jours, l'état s'est aggravé. La pâleur s'est accentuée d'une façon très marquée en même temps que la fatigue. La fièvre, intermittente jusque-là, est devenue continue, dépassant parfois 39. Pendant cette période, le seul signe physique que note le médecin est l'hypertrophie de la rate, il n'y avait ni angine, ni adénopathie, ni purpura.

A l'entrée, ce qui frappe, comme chez tous les enfants que nous avons vus, c'est la pâleur, extrêmement marquée, avec décoloration de la peau et des muqueuses. L'examen révèle de nombreux ganglions axillaires et

inguinaux assez gros. La rate déborde de 3 travers de doigt le rebord costal. De nombreuses taches purpuriques recouvrent les membres inférieurs ; on note une large ecchymose au niveau de la cheville gauche. La gorge et le foie sont normaux. Au cœur et aux poumons, rien à signaler.

Un examen de sang est demandé à un laboratoire de la ville. Il donne le résultat suivant :

Globules rouges	1.145.000
Globules blancs	29.000
Polynucléaires neutrophiles	2 %
Moyens mononucléaires	} 96 %
Monocytes	
Lymphocytes	2 %

La même lame de sang fut revue dans le service, le résultat fut identique, ce qui prouve bien que l'élément largement prédominant de cette formule appartenait bien à la série monocyttaire et non à une autre, puisque deux observateurs différents et ne se connaissant pas l'ont reconnu comme telle. Une hémoculture fut négative.

Le 9, l'enfant est extrêmement agitée et angoissée. Elle se plaint continuellement de douleurs épigastriques violentes. Sa température est de 39,8. Sa respiration est rapide et dyspnéique. Son cœur est très accéléré et l'auscultation fait entendre un bruit de galop. Le foie est hypertrophié. L'enfant meurt dans le marasme à la fin de la matinée.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE SEMEIOLOGIQUE

Depuis quelques années, la L. A. à monocytes semble augmenter de fréquence, alors que la L. A. à cellule-souche est en régression. Presque toutes les L. A. observées sont monocytiques. D'autre part un certain nombre de L. A. embryonnaires sont publiées, dans lesquelles la grande cellule décrite ressemble plus à un monoblaste qu'à une cellule primordiale. Logiquement ces observations devraient faire retour à la L. A. à monocytes. Cette augmentation de fréquence mérite d'être signalée.

La L. A. à monocytes frappe de préférence les enfants, ce qui contraste avec la rareté des leucémies chroniques infantiles. Les adolescents et les adultes n'en sont cependant pas à l'abri. Le sexe masculin semble payer un tribut plus lourd à cette maladie.

L'étude de nos observations et de celles publiées dans la littérature sous le titre de leucémie aiguë à monocytes nous permet d'en tracer un tableau cli-

nique sommaire. De leur lecture attentive, il résulte qu'on est frappé par l'importance d'un symptôme qui se dégage loin devant tous les autres, l'*anémie*. Lui seul est constant et invariable, autour de lui s'organise un ensemble assez complexe que nous diviserons pour la commodité de la description en syndromes infectieux, hémorragiques, pharyngiens et en manifestations témoignant de l'atteinte des organes hématopoïétiques.

L'ANEMIE est le symptôme fondamental. Quelle que soit la première manifestation de la maladie, angine, asthénie, ganglions, etc. la pâleur est le signe qui inquiète le malade ou son entourage et l'amène à consulter. C'est elle qui fait soupçonner sous ces manifestations banales une atteinte grave des organes hématopoïétiques. L'anémie est constante, toujours précoce, intense et très marquée. Les lèvres, les conjonctives, toutes les muqueuses sont décolorées. La peau est d'un blanc mat, plus souvent même elle présente une teinte brune légèrement jaunâtre qui peut faire croire à de l'ictère et donner aux malades un aspect terreux très caractéristique. Elle va en s'accroissant et ne régresse jamais. Alors que parfois on obtient une rémission passagère des autres symptômes et qu'on serait en droit de parler d'amélioration, la pâleur persiste et aucune thérapeutique n'a prise sur elle. Cette anémie irréductible est d'un mauvais présage. Elle oblige à penser, dès le début, alors que l'évolution n'a pas encore pris une allure dramatique, à la L. A. et à réserver le pronostic

d'une angine, d'une fatigue, d'une adénopathie d'apparence banale.

L'anémie est le signe capital qui domine la scène et en même temps en dévoile la gravité.

SYNDROME INFECTIEUX. — L'état général est toujours profondément atteint et à quelques exceptions près toujours dès le début.

La fatigue apparaît souvent comme la première manifestation de la maladie. Ce sont des sujets qui sans cause apparente et tout en possédant une constitution robuste et semblant jouir d'un excellent état de santé accuse un état d'abattement progressif que rien n'arrive à surmonter. Le malade ne saurait dire exactement où il souffre, mais le moindre effort le fatigue et l'essouffle très vite, il est obligé d'arrêter ses occupations sans pour cela s'aliter. Leurs gestes, leurs paroles, leur manière de manger témoignent de cette lassitude générale. Fréquemment on constate de la céphalagie, sans caractère précis, sorte de vide cérébral plutôt que douleur; de même on a signalé de la rachialgie.

L'anorexie est souvent marquée dès le début, non pas élective mais faite d'une sorte de dégoût général autant des aliments que de la peine de les prendre. Cette perte de l'appétit entraîne l'amaigrissement. Tous les malades s'en plaignent, les observations le signalent. Cependant les autopsies constatent presque toutes le bon état de conservation du sujet avec un pannicule adipeux suffisant. L'aspect cachectique du

malade vient beaucoup plus de son état d'anémie et de fatigue que de l'amaigrissement.

On constate également des bourdonnements d'oreilles, vertiges, syncope même et assez fréquemment un état particulier de somnolence ou de torpeur continue et en même temps d'insomnie.

Il en résulte une sorte de tephos mais qui ne s'accompagne jamais de perte de connaissance. Cette conservation de l'intelligence avec cette sensation d'inquiétude et de tristesse, cette crainte de la mort est un caractère particulier de cette maladie qui mérite d'être retenu.

La fièvre ne fait jamais défaut. Elle est un des symptômes généraux les plus frappants. Rarement précoce, elle succède le plus souvent aux lésions bucco-pharyngées, mais existe aussi sans elle. Elle décrit des oscillations capricieuses. Très souvent il n'y a que de légères élévations thermiques vespérales : 38°, 38°5. D'autres fois elle s'élève à 40° avec accompagnement de frissons pour descendre le lendemain à 38° ou même 37°. Elle présente en général de fortes rémissions matinales. C'est un des caractères de la fièvre dans la leucémie aiguë que son extrême irrégularité et son allure désordonnée.

Le pouls suit la température. La tension artérielle est abaissée parfois à des chiffres inquiétants : par exemple maxima 9-8 et minima 5-4 au Vaquez, pour un adulte.

On a signalé également des sueurs profuses et des œdèmes peu prononcés, localisés à la face, au niveau

des tibias et des coudes de pied, douloureux à la pression.

SYNDROME HÉMORRAGIQUE. — La tendance hémorragique, qui est une des caractéristiques des leucémies aiguës, atteint dans les monocythémies son degré le plus marqué et constitue un des faits les plus saillants de la symptomatologie. Elles peuvent constituer le premier signe de la maladie. Ce sont des hémorragies cutanées, muqueuses, parenchymateuses, difficiles à arrêter, se répétant, pouvant parfois entraîner la mort par leur abondance.

Par ordre de fréquence ces hémorragies sont :

1° L'épistaxis, qui est souvent un symptôme précoce, et celui qui amène le malade à consulter. Ce sont des épistaxis profuses, rebelles, de sang rouge vif, s'écoulant par les deux narines, nécessitant le tamponnement des fosses nasales; elles s'arrêtent et reprennent pendant plusieurs jours consécutifs.

2° Les hémorragies buccales, que l'on retrouve également dans la plupart des cas. Elles peuvent revêtir tous les degrés, depuis le petit saignement des gencives apparaissant dès le moindre contact aux stomatorragies, se produisant au niveau de la suture dentaire chez les malades atteints de stomatite, jusqu'aux hémorragies plus abondantes qui surviennent à la suite d'une ulcération amygdalienne ou de l'avulsion d'une dent cariée.

3° Les hémorragies cutanées. Elles se traduisent le plus fréquemment par une éruption purpurique de

plus ou moins grande intensité. C'est toujours un symptôme précoce et souvent même le premier en date. Parfois réduite à des pétéchies ou vibices, localisée aux membres inférieurs ou disséminée sur tout le corps, elle peut s'étendre en des plaques volumineuses, irrégulières, arrivant à couvrir tout une région. Cette éruption se fait par poussées successives, parfois discrètes, parfois au contraire très abondantes.

Elle peut rester isolée ou s'accompagner — c'est le cas le plus fréquent — d'autres saignements, véritable purpura hémorragique.

A côté du purpura il faut signaler la facilité avec laquelle ces malades font des ecchymoses et des hématomes, il suffit d'un traumatisme le plus léger, parfois même une simple pression de la main.

4° Plus rares sont les hémorragies des autres organes. C'est ainsi que nous avons trouvé signalées des hémorragies intestinales, des hémoptysies, des hématuries, des métrorragies et même des hémorragies du fond de l'œil.

5° Enfin nous faisons une place à part aux hémorragies des séreuses, soit pleurésie à type hémorragique, soit inondation péritonéale, cette dernière extrêmement rare, de pronostic immédiatement fatal, étant presque pathognomonique, d'après Merklen et Wolf, de la leucémie à monocytes.

Ces divers hémorragies s'associent entre elles de façons différentes, d'un malade à l'autre; elles témoi-

gnent d'altérations profondes, vasculo-sanguines, que met en évidence les épreuves classiques suivantes :

Le temps de saignement est nettement prolongé, passant de trois minutes à 8, 10, 15 minutes et même plusieurs heures.

La rétraction du caillot ne se fait qu'imparfaitement ou pas du tout.

Le temps de coagulation n'est pas modifié ou parfois légèrement augmenté, passant de 7 minutes à 9 ou 10 m.

Le signe du lacet, toujours positif, provoque 15 à 20 m. après la pose d'un lien en caoutchouc, l'apparition à son niveau d'éléments pétéchiiaux rouge vif ou d'une bande violacée longtemps persistante, preuve de la fragilité des capillaires sanguins.

SYNDROME BUCCO-PHARYNGIEN. — Bien que non constantes, les lésions de la bouche et du pharynx ont une grande importance.

Les signes bucco-pharyngés sont très souvent les premières manifestations de la maladie, et Clough signale que la plupart de ces malades étaient allés consulter un dentiste avant de venir à l'hôpital.

La stomatite est la plus fréquente. L'altération des gencives est le signe qui domine; tout d'abord rouge vernissées et comme tuméfiées, elles deviennent peu à peu fongueuses, ramollies, leur bord se décolle et au niveau de la sertissure elles deviennent pâles, grisâtres. En même temps que ce décollement se produit

il se fait une sorte de suintement sanglant entre le collet de la dent et la gencive. La lésion peut aller plus loin., la sertissure prend un aspect sphacélique et se détache en petits lambeaux. La stomatite peut gagner sur la muqueuse avoisinante, soit du côté de la joue, soit du côté du voile du palais : il se fait alors de larges plaques de gangrène qui vont s'étendant en surface et en profondeur et constituent un noma caractérisé.

L'angine, sans être aussi fréquente, fait partie du tableau habituel de la maladie. Les plus souvent touchées sont les amygdales. Simplement grosses et douloureuses au début, elles peuvent devenir énormes, arrivant parfois au contact l'une de l'autre. Cette hypertrophie amygdalienne marque souvent le début de la maladie et en constitue le principal et même l'unique symptôme; c'est dans ces cas qu'on a pratiqué l'amygdalectomie (Fabian, Naegeli, Schatilof). Cette opération semble donner un coup de fouet à la maladie après lequel l'évolution marche d'une manière particulièrement rapide.

D'abord grosses, oedémateuses, rouges, elles se recouvrent d'un exsudat sale, grisâtre, puis s'ulcèrent. L'ulcération s'étend, peut gagner sur les piliers du voile, se recouvre de débris sphacéliques qui constituent de véritables fausses membranes qui donnent à l'angine un aspect diphtéroïde. La confusion est d'autant plus facile que la fausse membrane ne reste pas localisée à l'amygdale, mais s'étend sur les piliers du voile et sur le pharynx; la voix peut être éteinte,

il n'est pas jusqu'à l'adénopathie qui n'aide à la confusion. Elles peuvent prendre également un aspect phlegmoneux, ainsi notre malade de l'obs. Il fut d'abord conduit en O. R. L. où on lui incisa un phlegmon supposé, incision qui n'amena pas de pus.

L'ensemble de cette angine et de la stomatite entraîne toute une série de signes fonctionnels ou physiques. C'est d'abord l'état de la bouche qui est sèche, fuligineuse ; la langue parfois épaisse est recouverte d'un enduit noirâtre causé par les hémorragies ; les lèvres sont également sèches, fendillées, recouvertes de sang desséché ; parfois on a pu relever au pourtour des lèvres des vésicules d'herpès. L'haleine est fétide et d'odeur sphacélique. La déglutition est pénible. Il y a de la gêne respiratoire et du trismus.

Enfin de façon constante, ces lésions bucco-pharyngées s'accompagnent d'adénopathie sous-maxillaire parfois volumineuse et sensible avec prédilection pour les ganglions de l'angle de la mâchoire. L'examen microscopique des sécrétions et leur ensemençement montrent toujours une flore microbienne riche, dans laquelle prédominent les spirilles, les streptocoques, les anaérobies et tous les autres saprophytes habituels de la bouche.

La cause de ces lésions a toujours été beaucoup discutée. Sont-ce des lésions spécifiques dues à un germe inconnu ou à une infiltration de cellules leucémiques, ou bien sont-ce des lésions banales causées par la pullulation des germes buccaux à la faveur de la diminution de résistance du terrain ?

P. E. Weill plaide en faveur de la non spécificité des lésions buccales. Il développe trois arguments, d'ordre clinique, anatomo-pathologique, thérapeutique en ce sens. Il conclut que l'agranulocytose en est responsable. « C'est en effet la diminution des éléments granuleux mûrs dans le sang circulant qui conditionne la résistance des tissus en général et de la muqueuse buccale en particulier à l'infection. Les lésions bucco-pharyngées sont un élément du syndrome agranulocyttaire ».

ATTEINTE DES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES

1° *Rate*. — L'hypertrophie de la rate ne fait, pour ainsi dire, jamais défaut. Très souvent, elle est perceptible par les seuls moyens de la clinique, dans quelques cas où, pendant la vie du malade, on n'avait pas relevé cette hypertrophie, on a pu la vérifier à l'autopsie.

Le volume atteint est du reste bien variable. En quelques cas la rate ne dépasse pas le rebord costal et on ne peut la déceler que par la percussion qui donne une matité nette dans l'hypochondre gauche. Plus souvent, elle dépasse les fausses côtes, on sent son bord à un ou deux travers de doigt au-dessous, c'est là le cas le plus fréquent. Rarement on voit ces rates énormes que l'on rencontre dans les Leucémies chroniques, myéloïdes ou à monocytes.

Ce n'est du reste pas un symptôme précoce de l'af-

fection. Ce n'est le plus souvent qu'après quelques semaines que la rate augmente de volume et cette hypertrophie alors suit l'évolution de la maladie. Il semble que l'augmentation plus ou moins rapide du volume splénique soit en rapport avec la rapidité d'évolution de l'affection, la présence d'une rate volumineuse annonçant la fin prochaine.

Quelques observateurs ont indiqué un autre caractère de cette hypertrophie, c'est la possibilité de sa régression. Certains l'attribuent à une infection surajoutée modifiant les caractères de la maladie.

Les caractères perçus à la palpation sont ceux de toutes les rates leucémiques, c'est-à-dire une masse dure et lisse sous la main qui palpe avec un bord sur lequel on peut sentir les échancrures de l'organe. La rate peut être ou non douloureuse soit spontanément, soit à la palpation. Il semble cependant que ce caractère soit en rapport avec l'évolution plus rapidement fatale. Ce n'est pas une douleur très intense mais une gêne dans l'hypochondre avec parfois une sensation de tiraillement ; elle peut s'irradier à l'épaule gauche.

2° *Les ganglions.* — L'hypertrophie ganglionnaire est avec celle de la rate un des caractères dominants et leur association est un des meilleurs signes cliniques de la maladie.

L'apparition de l'adénite précède en général la splénomégalie et même dans certains cas les hypertrophies ganglionnaires existent seules sans qu'à

aucun moment de l'évolution on puisse déceler cliniquement l'augmentation de volume de la rate.

Toutes les chaînes ganglionnaires peuvent être prises, mais les ganglions sous-maxillaires et plus particulièrement leur groupe angulo-maxillaire le sont le plus souvent et surtout en premier lieu. Ce n'est que secondairement que sont prises les autres chaînes ganglionnaires donnant des adénopathies cervicales, occipitales, axillaires et inguinales. A la radiographie, on peut juger de l'existence d'adénopathie trachéo-bronchique qui n'apparaît pas très importante; enfin les autopsies montrent que, assez souvent, il y a augmentation des ganglions mésentériques.

Mais si, par ordre de fréquence, le début par une adénopathie sous maxillaire est le plus habituel, plusieurs observations furent publiées où les premiers groupes ganglionnaires atteints étaient occipitaux, axillaires ou inguinaux. De même il n'y a aucune loi dans la manière dont se fait la généralisation.

Leur volume est variable et de façon habituelle ce sont de petites adénopathies constituées par des ganglions ayant la grosseur d'un haricot et pouvant aller jusqu'à celle d'un gros œuf. Mais on ne rencontre pas des hypertrophies tumorales courantes au cours des leucémies lymphoïdes ou de la maladie de Hodgkin.

Ils sont généralement durs, libres, roulant sous le doigt, ne s'accompagnant pas de péri-adénite, le plus

souvent indolores mais quelquefois sensibles à la palpation et même spontanément. De même que pour la rate, il est possible dans les cas d'infection de voir régresser les ganglions. Il n'y a jamais suppuration de ces ganglions.

3) *Foie*. — Le Foie participe à la réaction des autres organes hématopoiétiques. Il suit la rate et n'est jamais hypertrophié qu'avec elle. L'hépatomégalie n'est jamais très intense et nous voyons le foie dépasser le bord des côtes de 1 à 2 travers de doigt seulement. Il est régulier, de consistance normale et douloureux soit spontanément, soit à la pression.

4) *Moëlle osseuse*. — Sa participation se traduit cliniquement par des douleurs osseuses, spontanées ou plus souvent provoquées par la pression des diaphyses ou au niveau des épiphyses. Les os le plus souvent douloureux sont : le sternum, les côtes, et les diaphyses tibiales. Quelquefois même la douleur au niveau des épiphyses est très intense donnant à l'affection l'aspect d'un véritable pseudo-rhumatisme aigu. L'autopsie confirme l'existence d'hyperplasie de la moelle des os.

L'une ou l'autre de ses hypertrophies des organes hématopoiétiques peut exister d'une façon isolée. Elles peuvent coïncider d'emblée ou se constituer l'une après l'autre par étapes. Les aspects morbides changent alors suivant l'époque de l'examen et cette variabilité de l'ensemble clinique à elle seule est déjà frappante.

BEAUCOUP MOINS IMPORTANTE
APPARAÎT L'ATTEINTE DES AUTRES ORGANES

Appareil respiratoire. — Le symptôme le plus fréquent et frappant est la dyspnée, souvent précoce elle peut être très intense. Si quelquefois des lésions pleuro-pulmonaires comme pleurésies, foyers congestifs, pneumonies et la tuberculose pulmonaire la provoquent, le plus souvent on ne trouve pour l'expliquer aucun signe d'atteinte de l'appareil respiratoire et il semble alors que, dans sa pathogénie, on peut faire intervenir une série de facteurs plutôt mécaniques dont les plus importants doivent être : le défaut d'hématose par déglobulisation, l'obstruction de la gorge, conséquence de l'hypertrophie amygdalienne et adénoïdienne ou des lésions-pharyngo-laryngées la compression médiastinale par des adénopathies péri-trachéo-bronchiques, l'atélectasie pulmonaire dans les cas où la rate est volumineuse, enfin vraisemblablement un facteur nerveux, d'ordre toxique l'intoxication bulbaire.

Fréquemment à l'auscultation on trouve des râles de congestion des deux bases ou des signes d'épanchement qui souvent, nous l'avons déjà dit, sont hémorragiques.

Enfin ce terrain sans résistance est facilement la proie de diverses infections pleuro-pulmonaires et nous avons retrouvé quelques cas, rares d'ailleurs, où la mort est survenue dans un syndrome de suppuration pleuro-pulmonaire ou de tuberculose à marche aiguë.

Appareil circulatoire. — Cliniquement les signes sont ceux qu'on retrouve dans les grandes anémies : essentiellement les souffles anorganiques de la région apexienne.

Les palpitations sont fréquentes, la tachycardie est de règle, accompagnée souvent d'hypotension artérielle parfois très marquée, enfin quelquefois des signes de fatigue du myocarde avec assourdissement des bruits du cœur. La mort peut survenir par syncope. A l'autopsie, on trouve des suffusions hémorragiques à la surface ou dans le péricarde et sur le myocarde.

Appareil digestif. — Les troubles digestifs sont de peu d'importance. Nous avons insisté dans les chapitres précédents sur l'anorexie et l'amaigrissement qu'elle entraîne, sur la possibilité d'hémorragies intestinales ou d'inondation intra-péritonéale, sur la rareté de l'ascite. Notons encore des cas où existent une diarrhée fétide et des selles glaireuses plus ou moins sanglantes et enfin ceux où apparaissent des vomissements : alimentaires, muqueux ou biliaires, toujours tardifs et constituant un signe de mauvais augure car ils annoncent à brève échéance la fin.

Appareil urinaire. — Il est très souvent atteint et nous avons trouvé signalée dans la plupart des observations la présence d'albumine, à l'état de traces dépassant rarement 2 à 3 gr. par 1.000 cm³ d'urine ; de globules rouges, attestant encore dans cet organe la note hémorragique de l'affection ; de cylindres hya-

lins, granuleux et épithéliaux, preuve d'un certain degré de désintégration du parenchyme rénal ; d'acide urique en proportion élevée.

La quantité d'urine émise en 24 heures oscille entre 1 à 3 litres, leur densité est augmentée, elles sont chargées, laissant un dépôt rougeâtre au fond du bocal.

Le système nerveux. — Les troubles sont minimes. Nous avons vu que l'intelligence est conservée et c'est seulement à la période préagonique que ces malades délirent, ont des hallucinations et perdent connaissance.

Les réflexes sont normaux à moins de complications surajoutées : hémorragie cérébrale, ramollissement cérébral ou autre.

L'œil. — Il existe des troubles de la vue en rapport vraisemblablement avec de la rétinite leucémique, ou avec des hémorragies oculaires qui sont : soit rétinienues-péripapillaires décélables, comme d'ailleurs la rétinite, à l'ophtalmoscope, soit superficielles, sous-conjontivales.

Appareil Génital. — Nous avons vu chez la femme la possibilité de troubles menstruels, surtout fréquence des métrorragies. Pas de troubles cités chez l'homme sauf évidemment l'impuissance absolue.

Enfin notons l'apparition — très rare — à la surface des téguments de petits éléments papuleux, arrondis de la grosseur d'un pois jusqu'à celle d'un haricot, non douloureux au palper, qui rentrent dans

le cadre des leucémides et qui, comme les autopsies le prouvent, sont bourrés de monocytes.

Le tableau clinique n'est pas toujours au complet. Dans les observations que nous publions, nous relevons les signes négatifs suivants : les lésions buccales ou pharyngées si importantes d'ordinaire dans tous les syndromes hématologiques ne semblent y avoir qu'une place de second plan. L'angine manque dans 5 de nos observations (3, 4, 5, 6, 7), n'est qu'à peine ébauchée dans une seconde (Obs. I) et est transitoire dans le seul cas (Obs. II) où elle revêt quelque importance.

Les tuméfactions ganglionnaires paraissent également inconstantes et contingentes. Importantes dans un cas (Obs. I), elles sont insignifiantes ou tardives dans les autres.

Malgré l'absence de ces symptômes, il ne faisait aucun doute devant ces états morbides, sans aucune indication étiologique utilisable, que l'on se trouvait en face d'une hémopathie aiguë dont la nature allait être révélée par l'examen de sang.

CHAPITRE II

ETUDE HEMATOLOGIQUE

Si l'examen clinique peut faire penser à une leucémie aiguë, le véritable critérium sur lequel repose le diagnostic reste l'examen hématologique et lui seul est capable d'en indiquer la nature. Nous allons exposer brièvement les résultats d'un examen de sang, tels que les fournit le laboratoire et la façon de les interpréter sommairement pour compléter l'examen clinique, nous réservant de revenir plus en détail sur cette question de l'hématologie. Nous verrons, en effet, qu'elle est la source de discussions infinies et que les auteurs sont loin d'être d'accord tant sur la morphologie des éléments observés que sur leur origine et leur valeur respective.

Les modifications pathologiques, que l'on constate portent sur la série blanche, sur la série rouge et sur le plasma. Elles sont d'ordre quantitatif et qualitatif. Or, pour le diagnostic d'un état leucémique, la notion de qualité prime la notion de quantité. Ce qui la

caractérise, c'est d'une façon habituelle l'augmentation du chiffre global des leucocytes mais c'est surtout de façon constante et nécessaire la rupture de l'équilibre leucocytaire normal avec apparition de formes anormales, formes jeunes ou altérées, dans le sang circulant.

Dans la formule sanguine d'une leucémie aiguë à monocytes prédominent une grande cellule mononucléée, le monocyte, sa forme jeune, le monoblaste, des cellules atypiques, les cellules monocytoides.

Le monocyte, cellule normale, existe habituellement dans le sang, dans la proportion de 3 à 5 %. Dans la leucémie, son pourcentage s'élève à 30 ou 60 % et parfois même à un taux considérable, tel que 98,8 % dans un cas de Weissenbach, Bourdillon, Martineau et David. Sa morphologie répond à la description du « grand mononucléaire ». C'est une grande cellule de 15 à 20 μ . Son noyau est gros, rond, faiblement entaillé, il se colore d'une façon homogène et pâle. Son protoplasma est ordinairement abondant, très faiblement basophile, il apparaît sur les préparations colorées au Giemsa, teinté en gris cendré, il renferme presque toujours des granulations menues, azurophiles.

Le monoblaste est une cellule aussi volumineuse, mais son noyau est plus foncé que celui du monocyte et contient toujours un à deux nucléoles. Son protoplasma est moins abondant, un peu plus basophile bien que grisaille et ne contient pas ou peu de granu-

lations azurophiles. Cette cellule présente surtout une grande variabilité de formes et prend parfois une apparence allongée avec prolongements pseudo-podiques.

Les cellules monocytoïdes présentent les aspects les plus polymorphes. On ne peut en donner une description schématique. Nous les étudierons plus loin.

A côté de cette prédominance monocyttaire, on note presque constamment une diminution importante du nombre des granulocytes. Les globules rouges sont atteints également. L'anémie est constante et progressive. Rapidement abaissés au chiffre de 2.000.000, ils tombent fréquemment à la période terminale, au-dessous de 1.000.000, sans qu'on puisse arrêter cette chute brutale.

La leucocytose est variable. Classiquement élevée modérément à 20 ou 40.000, elle peut atteindre des chiffres beaucoup plus haut. Mais il est plus fréquent encore d'observer, à un moment quelconque de l'évolution, des chiffres normaux ou même abaissés.

Ainsi, se résume la formule sanguine de la L. A. à monocytes dans les caractères suivants :

— Prédominance de cellules mononucléées plus ou moins atypiques appartenant à la série monocyttaire.

— Diminution du nombre des granulocytes et des globules rouges.

— Variabilité et contingence de la leucocytose.

ÉVOLUTION

L'évolution de la leucémie aiguë à monocytès est très rapide et fatale. Elle dure en moyenne 2 à 3 mois et semble se faire en deux phases, séparées par une phase intermédiaire. La première, insidieuse et subaiguë, de beaucoup la plus longue, se manifeste par des symptômes les plus variés. Parmi ceux-ci, un seul est constant, la pâleur. Cette anémie, peut exister seule ou bien s'accompagner d'autres manifestations cliniques. Elle ne regresse jamais et finit par dominer la scène clinique. Au prime abord, les affections les plus diverses peuvent marquer le début réel de la maladie, sans attirer pour cela l'attention sur les organes hématopoiétiques. Parfois c'est un état de lassitude survenue sans cause apparente, que l'examen le plus consciencieux ne peut expliquer. Assez souvent c'est la présence de ganglions sous-maxillaires qui marque le début de l'affection. D'autres fois une angine banale de courte durée en est la première manifestation. Des phénomènes digestifs comme dans notre obs. III avec douleurs abdominales et diarrhée peuvent également être l'accident initial. Des petites élévations thermiques vespérales peuvent accompagner ces différents états morbides et parfois de petites hémorragies ou une légère éruption purpurique qui n'ont pas retenu l'attention à cause de leur caractère transitoire. On voit tout de suite l'importance qu'acquiert l'anémie au milieu de

banalité pathologique. C'est elle qui inquiète le malade et c'est elle qui pousse le médecin à pratiquer un examen de sang. A cette période il montre avant tout l'anémie, qui est déjà assez importante. Le nombre des globules rouges est habituellement autour de 2.500.000. Les globules blancs par contre sont souvent en nombre normal, ou au contraire inférieur à la normale. Ce stade aleucémique initial est très fréquent. La formule est déjà atypique et montre une augmentation du pourcentage des monocytes au détriment des polynucléaires et l'apparition des monoblastes.

La thérapeutique mise en œuvre à ce moment semble pendant quelque temps amener une amélioration. Les phénomènes cliniques s'amendent. L'asthénie diminue. Le malade se sent mieux. Cependant persiste la pâleur et les examens de sang montrent la progression lente de l'anémie. Les globules blancs ont augmenté de nombre ou sont restés constants. L'atypie de la formule n'a pas changé. Ce stade intermédiaire ne dure pas et brusquement le malade entre dans la deuxième phase.

Elle est d'allure franchement aiguë, elle ne dure jamais longtemps et ne s'étend que sur quelques jours, ou au maximum 4 à 5 semaines. Cette période terminale se caractérise par l'apparition des différents syndrômes que nous avons étudiés en particulier le syndrome infectieux et le syndrome hémorragique, par l'aggravation de la déglobulisation d'une

rapidité déconcertante que n'explique pas toujours l'importance restreinte des hémorragies. Le sang montre une anémie intense, les globules rouges sont à 1.000.000 ou au-dessous. Les globules blancs atteignent des chiffres parfois très élevés ou au contraire s'effondrent dans une leucopénie terminale. A ce moment la marche de la maladie est inexorable et toutes les mesures thérapeutiques n'arrivent pas à entraver son évolution. Le malade épuisé meurt le plus souvent dans le collapsus et le coma, à moins qu'une complication brutale, hémorragie cérébrale, infection surajoutée ou syncope ne vienne hâter l'échéance toujours fatale.

Parfois le début est aigu. La première phase insidieuse passe inaperçue et d'emblée le malade se trouve dans la période d'état. En pleine santé apparente se constitue la maladie avec son cortège de signes infectieux.

CHAPITRE III

DIAGNOSTIC

Le diagnostic se présente sous deux formes tout à fait différentes suivant que nous l'envisageons au début ou à la période d'état. Une fois constituée, la maladie se présente sous un aspect clinique si net et si précis qu'il n'est plus possible d'hésiter : on se trouve en présence d'une hémopathie aiguë. Quelle en est sa nature ? L. A., agranulocytose, aleucie hémorragique ou anémie aplastique ? C'est la question capitale et la plus délicate du diagnostic. Elle fera l'objet de la deuxième partie de notre étude.

Au début, il n'en est pas de même, l'allure infectieuse, la diversité des accidents initiaux de la L. A. à monocytes, l'intensité des lésions bucco-pharyngées peuvent momentanément égarer le diagnostic vers tous les domaines de la pathologie. Cependant toujours, l'erreur, si elle peut être commise, sera rapidement rectifiée, car les caractères propres des L. A.

se précisent vite et ne permettent pas longtemps le doute sur la nature de la maladie.

Dans la première phase, deux diagnostics retiendront plus sérieusement notre attention : l'angine à monocytes, les endocardites infectieuses.

Angine à monocytes. — « Fièvre glandulaire » des auteurs anglais, « Fièvre ganglionnaire » de PFEIFFER, elle a été bien étudiée ces dernières années, « Adénolymphoïdites aiguës avec hyperleucocytose modérée et forte mononucléose » de CHEVALLIER, « Angines lympho-monocytaires » de SABRAZES. Elle se caractérise par une angine avec hypertrophie amygdalienne, micropolyadénopathie plus ou moins généralisée à prédominance cervicale, légère hypertrophie splénique, fièvre aux environs de 39° ; l'examen du sang montre une leucocytose modérée à prédominance monocyttaire ou lymphomonocyttaire, au détriment des polynucléaires. Son évolution est bénigne et la guérison est la règle. Le diagnostic est difficile et cependant il importe de le faire, car le pronostic change de l'une à l'autre.

En faveur de l'angine à monocytes, on retiendra cliniquement l'absence de pâleur et d'hémorragies. Les examens de sang ne montrent pas de diminution des globules rouges. La leucocytose est souvent modérée dans les deux cas. Cependant une leucopénie ou une forte leucocytose plaiderait pour la leucémie aiguë. On ne trouve pas dans l'angine à monocytes de formes jeunes ou anormales ni de figures de mitose dans le sang circulant.

Toutefois après la guérison, la formule sanguine accuse toujours une certaine monocytose résiduelle et les rechutes sont fréquentes. On tend actuellement à la considérer comme une affection prédisposante aux L. A.

Les endocardites infectieuses. — Particulièrement l'endocardite maligne à évolution lente de Jaccoud-Osler très souvent pose un diagnostic difficile. L'altération de l'état général, l'anémie, la splénomégalie constituent des caractères communs. Les difficultés se trouvent encore accrues du fait que dans la L. A. on entend constamment à l'auscultation cardiaque des souffles anémiques qui peuvent ne pas toujours présenter les caractères des souffles anorganiques. L'étude hématologique montre une hyperleucocytose modérée avec monocythémie. Il faudra étudier soigneusement les antécédents du malade pour retrouver une atteinte rhumatismale antérieure ayant touché le cœur. Les caractères de la monocytose sont différents. Enfin l'hémoculture est positive dans l'endocardite.

Ces deux affections mises à part, de nombreuses autres peuvent se présenter à l'esprit dans la phase initiale, alors qu'un syndrome prédomine ou qu'un symptôme d'apparence banale se déclanche isolément.

Lorsque la leucémie débute par une fièvre d'allure septicémique, on pourra penser primitivement à une *Granulie* surtout dans ses formes anémiques ou

avec hypersplénie. Les antécédents bacillaires ne départagent pas le diagnostic, puisqu'ils ont été notés dans les L. A. et même Aubertin et Hébert ont publié un cas où le diagnostic fut fait par l'examen histologique.

La *fièvre typhoïde*, avec son allure clinique, sa splénomégalie, présente quelques ressemblances. L'hémoculture et le sérodiagnostic rétablissent vite le diagnostic.

Les *infections avec mononucléose* dans leurs formes graves telles que la *variole*, la *fièvre de Malte*, la *grippe* présentent souvent au cours de leur évolution une forte monocytose.

On pourra penser à une *infection puerpérale*, quand la L. A. débute quelques jours après un accouchement.

Si domine le syndrome hémorragique, on passera en revue les affections fébriles hémorragipares.

Le *purpura infectieux hémorragique* n'est pas sans ressemblance avec la L. A. Cependant, à l'inverse des purpuras, la L. A. est anémique avant d'être hémorragique. Le leucémique présente une pâleur et une anémie plus intenses que le purpurique. L'angine est plus fréquente, les hémorragies sont avant tout muqueuses. L'examen du sang est plus catégorique. Si classiquement les modifications de la coagulation sont les mêmes dans les deux cas, l'étude cytologique est bien différente. L'anémie est moins intense, le nombre des globules rouges est diminué en rapport avec l'importance des hémorragies. D'au-

tre part on trouve de nombreuses hématies nucléées, témoin de l'effort de régénération de la moelle. Parfois il s'y associe une leucocytose modérée, 20.000 globules blancs, mais toujours à type de polynucléose.

D'ailleurs cette entité morbide n'est qu'un syndrome que l'avenir permettra de dissocier étiologiquement. Et même, il semble bien que de nombreux types s'apparentent aux L. A., et méritent de rentrer dans un même cadre nosologique.

Le diagnostic de *purpura rhumatoïde* pourrait se poser au début d'une leucémie où des douleurs articulaires accompagneraient une éruption purpurique.

Les *infections hémorragiques* présentent le même tableau clinique que les L. A. La *septicémie méningococcique* surtout peut prêter à confusion, mais également toute septicémie à allure hémorragique : *streptococcie*, *pneumococcie*, *infection puerpérale*, les formes hémorragiques des maladies infectieuses : *variole*, *scarlatine*, etc. Mais l'hématologie en montrant une leucocytose avec polynucléose rétablit le diagnostic. D'autre part l'hémoculture prend ici toute sa valeur, au moins dans les septicémies.

Une observation de WEILL, de Lyon, intitulée « fausse maladie de BARLOW chez un enfant atteint de L. A. » montre que l'erreur peut être commise avec le *scorbut*.

L'*hémophilie* présente trop de caractères propres pour rester longtemps méconnue.

La L. A. à monocytes débutant parfois par une

hémorragie isolée, épistaxis, métrorragie, hématurie, le médecin pourra rechercher d'abord une affection locale jusqu'à l'apparition d'autres signes.

La fréquence au début des angines permet des erreurs légitimes. L'attention attirée d'emblée sur la gorge et avant tout examen, on pose les diagnostics suivants.

La *diphtérie maligne* est la première idée qui vient à l'esprit. Elle donne le change par la gravité de l'état général, la pâleur, la fétidité de l'haleine, l'adénopathie cervicale et même les phénomènes hémorragiques. La gravité de l'état local et général fait que souvent on injecte du sérum, avant de recevoir les résultats de l'ensemencement. Dans les L. A., on ne trouve pas de bacilles de LÖFFLER mais une flore microbienne variée et banale.

L'angine de Vincent, fusospirillaire ; mais cette association est banale et se trouve même dans les lésions provoquées par la L. A.

L'abcès de l'amygdale est aussi un diagnostic fréquemment posé au début. L'hypertrophie de l'amygdale, rouge, à caractère inflammatoire pose même l'indication opératoire. Comme dans notre observation 2, l'incision est parfois pratiquée en O. R. L. avant le passage du malade en médecine, elle ne donne lieu à aucun écoulement purulent.

Ce chapitre volontairement réduit ne donne pas le vrai visage du diagnostic des L. A. Si toutes ces affections, que nous avons rapidement énumérées,

peuvent, au début, se présenter à l'esprit et égarer le diagnostic sur une mauvaise voie, l'évolution de la maladie se charge de le rectifier. Toute autre est la question, quand, la clinique et les examens de sang ne laissant plus de doute sur l'atteinte spécifique des organes hématopoiétiques, il s'agit de classer cette hémopathie dans un cadre nosologique connu.

CHAPITRE IV

DISCUSSION HEMATOLOGIQUE

Nous reprenons ici une étude détaillée des modifications hématologiques des L. A. monocytiques. Les cellules observées ont fait couler beaucoup d'encre. Nous allons essayer de donner un résumé des nombreuses opinions émises à leur sujet. Il faut d'abord s'entendre sur l'identité des éléments en question. Pour cela nous décrivons en détail leur morphologie avant de passer à leur genèse et à leur interprétation.

Pour permettre d'y voir clair dans cette étude un peu confuse, nous suivrons le plan suivant :

Nous allons étudier d'abord les modifications qualitatives, en décrivant l'aspect morphologique du monocyte normal, de sa forme jeune ou monoblaste, des formes anormales ou « cellules monocytoïdes ». Puis nous envisagerons les modifications quantitatives avec les différentes formes hématologiques de

l'affection que nous essayerons d'expliquer en remontant à l'histogénèse du monocyte. Enfin dans un dernier paragraphe nous verrons les modifications érythrocytiques et endothélio-plasmatiques.

MODIFICATIONS QUALITATIVES

Le Monocyte. — Paul Chevallier donne du Monocyte la définition suivante : « Le Monocyte est une cellule généralement grande (15 à 20 μ) dont le noyau est gros, plus souvent ovale que rond, assez faiblement entaillé ou même boudiné, replié, exceptionnellement bilobé et par les méthodes usuelles, réticulo-grumeleux et pâle et dont le cytoplasme est ordinairement abondant très faiblement basophile (gris ardoise) et assez plastique ».

Le Monocyte ou grand mononucléaire est de loin l'élément le plus grand du sang circulant, quatre ou cinq fois plus grand que les hématies ordinaires, trois fois plus que le lymphocyte et deux fois plus que le polynucléaire normal.

Morphologiquement, son noyau est volumineux, un peu plus que le tiers de la cellule, peu coloré en comparaison de celui des lymphocytes, moins riche en nucléoles, d'après Guzman, que les diverses cellules lymphoïdes. Son aspect général est clair, les masses chromatiques qu'il contient sont petites et assez éloignées les unes des autres. Sur les préparations de sang desséchées, le noyau se colore d'une façon homo-

gène et pâle. Par les techniques courantes modernes, il apparaît réticulo-grumeleux, on pourrait souvent comparer sa structure à de l'écume, à un craquelé à brisures floues, à une étoffe de crêpe. Sa forme varie avec l'âge, d'abord rond et ovalaire dans les formes jeunes, il est souvent comme ondulé et suggère l'idée d'un contenu sous faible pression et d'une membrane lâchement tendue (Chevallier). Il tend progressivement à l'incurvation réniforme et à la lobulation.

Son cytoplasme le caractérise autant que son noyau. Il est en général abondant et se teint au Giemsa en gris cendré, gris ciel d'orage, contrastant avec celui du lymphocyte qui est disposé en collerette étroite et se teint en bleu azur foncé. Cette teinte est bien particulière au monocyte. On y trouve presque toujours des granulations menues, mais parfois denses et volumineuses, régulières dans les formes normales. Ces granulations sont amphophiles, avec affinité azurophile plus ou moins forte et comparable comme constance et intensité à l'affinité neutrophile des granulations de la majorité des polynucléaires.

Le protoplasme, surtout dans les formes jeunes et peu évoluées, garde encore un état semi-liquide et visqueux. Il en résulte une grande variabilité de formes. La cellule pousse des prolongements pseudopodiques effilés ou étalés qui lui confèrent parfois une apparence allongée.

Les monocytes donnent d'une façon inconstante et atténuée la réaction des oxydases directe ou indirecte.

Le monoblaste. — C'est une cellule aussi volumineuse que la première, mais beaucoup plus fragile.

Son noyau parfois excentrique est régulier, arrondi ou ovalaire, très chromatophile, et donc plus foncé que celui du monocyte. Sa structure est compacte, lui donnant un aspect homogène. On trouve toujours un à deux nucléoles, si bien que Guzman, frappé par ces différences existant entre la richesse nucléolaire des monoblastes et celle, bien plus faible, des monocytes et surpris par cet écart, met en doute leur parenté. On lui objectera qu'une cellule mère diffère énormément d'une cellule adulte ou vieillie.

Son protoplasme un peu moins étendu que celui du monocyte et un peu plus basophile bien que restant encore grisaille, ne contient plus qu'une très faible quantité de granulations azurophiles ou pas du tout. Mais surtout ce qui le caractérise c'est son état demi-fluide, lui permettant une grande variabilité de forme.

Cellules de transition ou cellules monocytoïdes. — A côté de ces cellules normales à caractères morphologiques bien définis qu'il est facile de reconnaître sur une lame bien colorée, se trouve tout un groupe confus de cellules difficiles à classer, qui se rapprochent les unes de l'hémocytoblaste, les autres des séries lymphoïdes et myéloïdes, d'autres enfin des cellules histioïdes. Merklen et Wolf n'hésitent pas à faire rentrer dans ce groupe les cellules décrites sous le nom de cellules de Rieder, de Turck ou d'hémohistioblaste de Ferrata.

Di Guglielmo qui a étudié, dans différents travaux, la leucémie à monocytes, a décrit avec beaucoup de soins les caractères de ces cellules monocytoïdes qui apparaissent dans le sang des leucémies monocytiques. Il soutient que le cadre hématologique de cette leucémie n'est pas le même que celui des endotélioses sanguines ou des monocytoses. D'après lui, la maladie leucémique a imprimé dès leur genèse à ces éléments, qui appartiennent, cependant, à la lignée monocyttaire, des modifications cytoplasmiques et nucléaires en rapport avec le processus morbide.

Ce sont des cellules de dimensions assez variables, mais ne s'écartant guère du volume des monocytes. Leur basophilie est de moyen degré. Le contour du corps cytoplasmique n'est pas régulier comme celui du monocyte physiologique, il est sinueux, accidenté de dépressions curvilignes et de saillies en bosselures et de bourgeons plus ou moins accusés et susceptibles de se détacher soit isolément, soit dans leur ensemble; le corps cytoplasmique, ainsi mutilé, acquiert un contour plus régulier, conforme à celui des autres cellules sanguines. Ces cellules sont considérées par Di Guglielmo comme caractéristiques de la leucémie monocytique.

D'autres particularités morphologiques les individualisent encore. Leur cytoplasme montre deux zones distinctes : une zone périnucléaire qui peut être soit plus légèrement basophile, soit un peu acidophile et qui est presque toujours riche en granulations azurophiles rougeâtres au May-Giemsa, assez

denses et minuscules ; une zone périphérique nettement et parfois intensément basophile dépourvue de granulations azurophiles et souvent constituée par des expansions en bourgeons caractéristiques décrits plus haut. Cette double zone protoplasmique appartiendrait en propre aux cellules de la leucémie monocytique.

Les caractères du noyau aident aussi à les reconnaître : noyau unique mais assez souvent plurilobé, pouvant montrer jusqu'à 3, 4, 5 lobes non détachés, restant unis au corps nucléaire ; ces lobes sont parfois allongés et de telle façon qu'ils donnent lieu aux images les plus bizarres des figures nucléaires de Rieder. Or ces noyaux ronds ou en fer à cheval ou plurilobés ont les uns et les autres des caractères de jeunesse inscrits dans leur fin réticulum, ce qui est contraire à l'opinion générale qui veut que cet état nucléaire plurilobé témoigne toujours d'un vieillissement de la cellule.

Di Guglielmo insiste sur ce fait que ces cellules caractéristiques de la leucémie monocytique ne montrent jamais d'inclusions phagocytaires, au contraire des cellules réticulo-endothéliales ou des monocytes communs.

D'autres formes monocytoïdes anormales apparaissent également. Cisi les a classées dans les quatre groupes suivants :

a) Cellules rappelant les hémocytoblastes par leur caractère lymphoïde et leur disposition nucléaire en fin réseau ponctué de nucléoles. Elles présentent sou-

vent des caractères nucléaires ou cytoplasmiques qui les distinguent des autres cellules souches :

— Soit noyau granuleux ou spongieux des monocytes avec couronne protoplasmique très basophile et sans granulations ;

— Soit noyau nucléolé, à réseau chromatinien très délié, entouré d'un protoplasme de monocyte (plus ou moins basophile, chargé ou non de granulations azurophiles).

Ce sont ces cellules qui ont été désignées du nom de monoblastes, par Ferrata. Dans les préparations on peut en rencontrer qui sont comme groupées, tout au moins rapprochées les unes des autres, évoquant le souvenir des dispositions syncytiales du tissu réticulo-histiocytaire.

b) Autre catégorie de cellules monocytoïdes rappelant un peu la série lymphocytaire. Leur basophilie cytoplasmique fait songer à des lymphocytes mais leur noyau moins compact à maille plus lâche les apparentent aux monocytes ainsi que les caractères de leurs granulations azurophiles rouges, discrètes, non envacuolées, mais toutes n'en présentent pas, 1/3 environ en est dépourvu. On a confondu ces cellules sous les noms divers de lymphocytes monocytoïdes, de moyens monocytes. On hésite à les classer et on les étiquette souvent à contre-sens.

c) Il est des cellules monocytoïdes dites pseudo-myéloblastiques. Elles peuvent se confondre avec des myéloblastes, d'une part à cause de l'abondance des

granulations azurophiles qui ne sont pas seulement localisées au niveau de la marge cytoplasmique mais peuvent apparaître superposées au noyau ; d'autre part à cause de la texture nucléaire, plus près, par sa fine trame chromatinienne, de celle des myéloblastes que de celle des monocytes. Mais d'autres caractères permettent de les différencier, soit le contour cytoplasmique irrégulier et bourgeonnant, soit un noyau polymorphe plurilobé, caractères que l'on ne trouve jamais dans les myéloblastes.

d) Il peut apparaître aussi dans le sang des cellules réticulo-histiocytaires que Cisi appelle « monocytoïdo-histioïdes ». Ce sont là des histiocytes à cytoplasme étalé et un peu sinueux à marge cytoplasmique plus basophile ; leur noyau a par contre la structure nucléolaire du noyau des monocytes.

L'interprétation des états morphologiques sous lesquels se présentent les cellules monocytoïdes du sang est souvent fort difficile. En outre, la plupart de ces cellules monocytoïdes se retrouvent dans d'autres syndromes hématologiques, angines lymphomonocytaires, agranulocytoses, leucémies myéloïdes ou lymphoïdes. C'est là qu'il faudra faire appel au bon sens que Foa a recommandé depuis longtemps et procéder à l'authentification des cellules sanguines par le contexte hématologique. On reconnaîtra l'affiliation des diverses cellules en suivant tous leurs degrés d'évolution, depuis leurs figurations d'immaturité à celles de maturité, de sénescence et de déchéance. Ces cellules de la même famille, normales ou anormales,

permettront de remonter par leur voisinage sur les préparations à la série qui est en jeu.

C'est sur ces cellules d'une interprétation si délicate que l'on pourrait jeter l'anathème que Pappenhein lançait autrefois aux monocytes, les appelant les bêtes noires de l'hématologie.

En somme, monoblastes, monocytes, et cellules monocytoïdes forment un groupe de cellules bien caractérisé par de nombreuses particularités nucléaires et cytoplasmiques. A ces caractères morphologiques, s'ajoutent une propriété fonctionnelle commune, celle de la phagocytose intra-cellulaire. Enfin pour mieux les isoler on a cherché si elles ne possédaient pas une action biologique qui leur soit particulière et qui puisse les distinguer, avec précision des autres cellules sanguines. C'est ainsi qu'en s'est aperçu que la réaction des oxydases est positive pour toutes les cellules granulocytiques, à l'exception des cellules monocytoïdes qui tout au plus réagissent faiblement. Schilling et Benni, en 1923, font des expériences qui semblent concluantes; Fiessinger et Mathieu arrivent au même résultat. Naegeli par contre prétend que cette réaction est aussi positive chez les monocytes.

MODIFICATIONS QUANTITATIVES

Leucocytose. — Classiquement le nombre des globules blancs est augmenté, il oscille, généralement, entre 20.000 et 100.000, plus rarement il monte au

dessus, cependant on a cité des cas où ce nombre atteignait 475.000.

Plus fréquemment que dans les autres leucémies, il semble que la leucémie aiguë à monocytes évolue sous une forme subleucémique, le nombre des globules blancs se maintenant entre 20 et 40.000 et même sous une forme leucopénique. Dans nos observations la première seulement atteint le chiffre de 150.000. La troisième oscille autour de 20.000, la deuxième débute par un stade leucopénique (5.000) avant d'atteindre le chiffre de 60.400. Ces modifications quantitatives sont très fréquentes. On observe souvent dans le cours de l'évolution un stade leucopénique. Le cas qui servit à Schilling à isoler la leucémie monocytique aiguë se présenta comme une septicémie, au cours de laquelle la leucopénie et la monocytose, constatées pendant la vie, correspondaient, sur la table d'autopsie, à une prolifération de l'appareil réticulo-endothélial du foie et de la rate.

Puis suivirent les cas de Baeda au nombre de 5, de Schwenkenberg et de Kohn dans lesquels, en regard de la leucopénie, on constate une monocytose de 74 %, quelques myélocytes et quelques normoblastes. Cette simple énumération des premiers cas montre la fréquence de la leucopénie et de fait la leucémie monocytique est, d'après Schilling, extrêmement rare, il s'agit généralement dans les types aigus de formes aleucémiques. Il y a alors augmentation progressive des monocytes avec diminution graduelle du nombre des neutrophiles.

Cette leucopénie peut être initiale, comme dans notre obs. II, comme dans celle de Labbé, Boulin, Balmus (6.400), celle de Schwirtschewskaya (6.630), celle de John W. Orr (1.800), celle d'Annes Dias (3.750). En général ces leucémies ne restent pas leucopéniques jusqu'au bout. Progressivement ce stade leucopénique laisse sa place au stade leucémique avec hyperleucocytose.

Dans d'autres cas la leucopénie peut être terminale, ainsi l'ob. de Craciuneau et Calalb (3.500), une autre ob. de John W. Orr (6.200) et de Fleischmann (3.700).

Enfin une troisième éventualité est possible, les variations leucocytaires quantitatives donnent une hyperleucocytose un jour et une leucopénie les jours suivants. Dans une ob. de John Lawrence le nombre des globules blancs passe de 188.700 à 18.800 en 10 jours, pour remonter en 4 jours à 118.200. D'après Sabraze's, ces chutes leucocytaires sont vraisemblablement dues à des actions leucolytiques soit spontanées, soit thérapeutiques. Cette leucocytolyse enrichit les humeurs en corps xantho-uriques.

Les travaux récents de MM. Debré et Lamy sur la myélographie ont démontré que très souvent dans ces cas de leucémie leucopénique, l'examen de la moelle sternale montre la prolifération leucémique et la présence exclusive de cellules jeunes, leucoblastiques, alors que l'examen du sang indique une formule leucocytaire et un chiffre de leucocytes normaux. Ces travaux intéressants élargissent les limites

des leucémies en y faisant entrer les syndromes cliniques que les examens de sang font étiqueter anémie ou purpura.

Inversion de la formule leucocytaire. — Ce qui caractérise avant tout la leucémie aiguë à monocytes, c'est la proportion élevée des monocytes et cellules monocytoides et la présence dans le sang circulant de sa forme jeune, le monoblaste. Mercanton, de Lausanne, dans sa thèse, donne comme chiffre exact des monocytes dans le sang normal :

Homme adulte	5,330 %
Femme adulte	5,332 %
Enfant	5,386 %

Dans la leucémie monocytique, cette proportion peut atteindre des chiffres considérables, 98,8 % dans un cas de Weissenbach. Le plus souvent, elle évolue entre 30 et 60 %, aussi ces éléments n'apparaissent pas toujours prédominants, les éléments de la série myéloïde peuvent être dans certains cas aussi nombreux. Cependant il est à remarquer que souvent le nombre des granulocytes est d'autant plus abaissé que le taux de la monocytose est plus élevé, et il est très fréquent de trouver le pourcentage des granulocytes tomber au-dessous de 10 % et parfois même une agranulocytose totale.

Différentes formules observées. — 1° La forme typique est la forme monoblastique ou monoblastomonocytique. Le monoblaste est l'élément dominant

soit seul, soit accompagné de monocytes et de cellules monocytoïdes. C'est la forme schématique que nous avons eue en vue dans notre description et qui ne prête pas à confusion.

2° Les formes atypiques sont beaucoup plus difficiles à interpréter, ce sont celles où une autre lignée cellulaire prolifère concomitamment avec la lignée monocyttaire, soit pendant toute l'évolution, soit pendant une période de l'évolution. On peut distinguer :

a) Une forme mixte où il y a association de monocythémie et de myélocythémie pendant toute l'évolution ;

b) Les formes de Leucémie à monocytes avec poussée myéloïde passagère ;

c) Les formes de Leucémies myéloïdes avec poussée monocytique passagère.

Dans ces formes atypiques, l'examen de sang est souvent incapable de faire le diagnostic et seule l'autopsie montre quels sont les organes hématopoïétiques en jeu.

Naegeli se base sur la diversité et la variabilité des cellules et des formules leucocytaires pour mettre en doute l'existence de la leucémie à monocytes. Il fait remarquer que suivant les jours on peut prendre les cellules lymphoïdes de ces leucémies dites monocyttaires, tantôt pour des monoblastes, tantôt pour des myéloblastes. Aussi devrait-on parler de cellules monocytoïdes en donnant à ces diverses cellules un caractère tripartite de cellules à tendance respective-

ment lymphoïde, myéloïde ou histioïde, suivant les cas. De ce fait, la leucémie à cellules monocytaires que l'on devrait plus exactement appeler « Leucémie à cellules monocytoïdes » perdrait son caractère d'entité nosologique et apparaîtrait comme un aspect particulier transitoire le plus souvent de la leucémie aiguë. Cisi, Cassiano et Roberto Chaves se sont ralliés à cette opinion et ont publié récemment une de ces observations sous la rubrique « Leucémie aiguë à cellules monocytoïdes ».

Dubinckaja et Bakaltscherk émettent aussi des doutes sur l'existence de la leucémie monocyttaire, dans leurs observations le sang montrait constamment des myéloblastes, des myélocytes, ainsi que des plasmocytes et des cellules monocytoïdes, rappelant celles décrites par Di Guglielmo.

MONOCYTOGÈNESE

Cette étude contribuera à éclaircir le problème encore si débattu de l'autonomie de la leucémie à monocytes. Depuis que Pappenhein a donné le nom de monocytes aux grands mononucléaires et aux cellules de transition d'Ehrlich, la question de l'origine de cet élément n'a cessé d'être discutée et résolue dans tel ou tel sens, suivant la doctrine personnelle de l'auteur. D'après les idées unicistes ou dualistes des hématologistes, ils étaient considérés soit comme des lymphocytes adultes, soit comme des éléments de la série myéloïde.

Pour l'école dualiste, il n'y a que deux espèces de leucocytes adultes, les polynucléaires et les mononucléaires. Ehrlich pensait que les grands mononucléaires à noyaux plurilobés étaient des formes de passage aux polynucléaires. Ces cellules provenaient de la moelle osseuse et devenaient finalement des polynucléaires neutrophiles par transformation de leurs granulations propres en granulations neutrophiles. Mais Pappenhien et Ferrata montrèrent qu'il n'existait aucun rapport entre ces granulations et que les monocytes étaient une espèce cellulaire bien individualisée, probablement d'origine médullaire, venant à la suite du monoblaste, lequel d'après Ferrata serait quasi isomorphe à un hémocytoblaste. De même Pappenhien n'a jamais pu retrouver, sur les frottis et les coupes de moelle osseuse normale, de vrais monocytes que Naegeli avait prétendu voir.

Pour les unicistes, l'origine du monocyte varie suivant la cellule-mère qu'ils placent à la base de leur système hématopoïétique. Pappenheim le fait provenir directement de la cellule-mère indifférenciée, tout en lui reconnaissant, d'après Ewald, une très proche parenté avec la cellule lymphatique. Dominici en France, Marchand en Allemagne reconnaissent au tissu périvasculaire et même au tissu conjonctif banal la faculté de donner naissance aux cellules du sang, avec capacité de produire surtout des monocytes.

A l'opposé de ces auteurs, d'autres hématologistes ou anatomo-pathologistes, envisageant d'emblée l'au-

tonomie du monocyte adulte du sang, accordent à cet élément une origine conjonctivo-vasculaire et ne l'accordent qu'à lui. Mallory, dès 1898, fait provenir les monocytes du tissu interstitiel ; Patella, des cellules endothéliales vasculaires. Rieux, s'inspirant des travaux de Ranvier, Renaud et Dominici, conclue, dès 1910, en faveur de l'autonomie des monocytes dans le sang adulte, comme en faveur de leur spécificité d'origine au niveau de tissus hématopoïétiques spécialisés, mais il ne caractérise pas ces derniers.

Le premier, en 1912, Kreuss trouve des cellules endothéliales dans le sang au décours d'une myélose aleucémique. Schilling surtout s'attache avec un soin particulier à cette étude de la genèse des monocytes. Il proclame leur autonomie dans le sang adulte et recherche une base histologique et une origine embryogénique autonomes pour le troisième groupe de globules blancs de sa théorie trialiste, toutefois il ne réussit pas à fixer la notion d'un tissu matriciel précis.

La description du tissu réticulo-endothélial par Aschoff et Landau allaient apporter à la théorie trialiste un argument de haute valeur en fixant à ce tissu un rôle hématopoïétique, celui de la genèse des monocytes. Depuis, ce furent surtout les travaux d'hématologie pathologique qui donnèrent une grande impulsion à ces nouvelles directives. La prolifération du S. R. E. dans les monocytoses et les leucémies à monocytes apporta les premiers arguments en faveur de cette théorie. Merklen et Wolf insistent sur le pro-

cessus d'endothéliite artério-capillaire dans les endocardites malignes à forme lente de Jaccoud-Osler. Kiyono apporte un argument plus important et plus direct en chargeant le S. R. E. d'une coloration vitale et en provoquant en même temps l'imprégnation de certains leucocytes du sang circulant. De nouvelles recherches de Mme Sabin, Cunningham, Doan viennent confirmer l'origine réticulo-endothélial des monocytes. Gounelle, dans sa thèse, inspirée par Merklen et Wolf, étudie expérimentalement l'histogenèse du monocyte en réalisant le blocage du S. R. E. chez le lapin.

A la suite de ces travaux, l'origine du monocyte aux dépens du T. R. E. tend de plus en plus à être admise sous l'impulsion en France de Merklen et Wolf, qui en sont les plus ardents défenseurs. Les éléments du T. R. E. qui participent à la production normale des monocytes sont par ordre décroissant : les cellules endothéliales des sinus de la rate, les cellules endothéliales des sinus ganglionnaires, les cellules endothéliales de la moelle osseuse et l'endothélium des capillaires hépatiques ; également les histiocytes du tissu conjonctif et l'endothélium des petits vaisseaux.

Cependant certains hématologistes ne se sont pas ralliés à cette opinion. Naegeli reste fidèle au dualisme d'Ehrlich et fait rentrer les monocytes dans la série myéloïde. Maximow et son élève Bloom ont émis une autre hypothèse ; ils font dériver les monocytes des lymphocytes qui auraient un potentiel hémocytoblastique ; il s'appuie sur les résultats de la

mise en culture de la lymphe du canal thoracique lymphé qui ne contient pas de monocytes et sur l'infection expérimentale du lapin par le Bactérium monocytogènes.

Se basant sur les travaux expérimentaux de Bloom, Marchal et Chevallier admettent la possibilité de la transformation des lymphocytes en monocytes dans les lacs veineux stagnants des rates hyperplasiées. Ce qui confirme leur opinion ce sont la fréquence en clinique de l'association lympho-monocytaire et la constatation dans un cas de leucémie chronique, où la formule leucocytaire montrait dans le sang un excès de monocytes typiques, d'une importante prolifération lymphocytaire dans des ganglions indemnes en apparence et d'une prolifération double lympho-monocytaire dans la rate. Ainsi ils adoptent sur la question de l'histogenèse du monocyte une théorie largement éclectique. Les monocytes sont des éléments polymorphes auxquels aboutissent divers processus évolutifs :

- 1° La genèse réticulo-endothéliale ou histiocytaire;
- 2° La transformation des lymphocytes en monocytes, éléments plus hydratés, plus étalés et plus fragiles, lorsqu'il y a stagnation dans les sinus de la rate.
- 3° La métaplasie des poussées leucémiques aiguës ou subaiguës avec cellules souches qui donnent directement une lignée de monocytes en passant par les monoblastes.

Pour Kiyono et Nakanoin, les monocytes du sang circulant se divisent, d'après leurs caractères biolo-

giques, en trois catégories de cellules d'origine distincte :

1° Grands monocytes, prenant la coloration vitale et donnant la réaction des oxydases ; ils dériveraient des histiocytes chromophiles du tissu conjonctif (ce seraient les monocytes histioïdes).

2° Monocytes, ne prenant pas la coloration vitale, contenant des granulations spéciales, colorables par le bleu de toluidine ; ces monocytes donnent la réaction des oxydases ; ils proviendraient de la moelle osseuse ; il s'agirait donc de monocytes médullaires ;

3° Monocytes non accessibles aux colorants vitaux, ne contenant pas de granulations toluidinophiles et ne donnant pas la réaction des oxydases ; ils proviendraient des tissus lymphatiques.

Ferrata aboutit à une autre conclusion. Il évoque les arguments suivants en faveur d'un unicisme phlogénique :

1° Il doit y avoir un rapport entre les cellules originelles des globules sanguins et les cellules du T. R. E., puisque très souvent ces éléments associent leurs manifestations dans les cas pathologiques ;

2° Les cas de leucémies montrent la possibilité du retour aux aptitudes embryonnaires des cellules du T. R. E. élargissant leur rôle sanguin-formateur ;

3° Les cultures des éléments du T. R. E. semblent montrer que leur potentiel évolutif n'est pas limité, du moins in vitro, à la production des monocytes ;

4° Dans toutes ces théories si on remonte à l'ori-

gine des cellules on trouve toujours un élément d'un même tissu, le tissu conjonctif.

Ainsi rajeunissant l'unicisme de Dominici, Ferrata décrit une cellule conjonctive sanguine absolument indifférenciée « hémohistioblaste » comme souche de tous les globules du sang. Il situe son origine dans le S. R. E. et admet qu'elle produit, d'une part, les érythrocytes et, d'autre part, les hémocytoblastes à triple potentiel : lymphoïde, myéloïde, monocyttaire. Dans les cas pathologiques, suivant les cas ou indifféremment, elles se développent dans un seul sens, créant des leucémies lymphoïdes, myéloïdes ou monocytiques, le maximum de cet unicisme récessif étant atteint dans la leucémie aiguë, où la cellule primordiale fait son apparition. Au trialisme leucocytaire intégral embryologique et morphologique, il substitue un unicisme philogénétique avec aboutissant, le trialisme histologique du sang adulte.

Enfin la manière de voir de Di Guglielmo, inspirée des recherches les plus récentes, et aussi de travaux personnels et d'études expérimentales, paraît des plus séduisantes. Voici le résumé qu'en donne un de ses élèves, L. Cataneo : « La doctrine unitaire réticulo-endothélial est la plus probable en matière de monocytogenèse ; la moelle osseuse est elle aussi productrice de monocytes qui se forment au dépens des cellules de son tissu réticulo-endothélial, par l'intermédiaire d'hémocytoblastes du type monoblaste ; dans ce cas, le monocyte qui dérive de ce monoblaste a acquis des caractères myéloïdes : il n'est pas acces-

sible aux colorants vitaux, mais il a des granulations toluidinophiles et donne une réaction oxydasique positive.

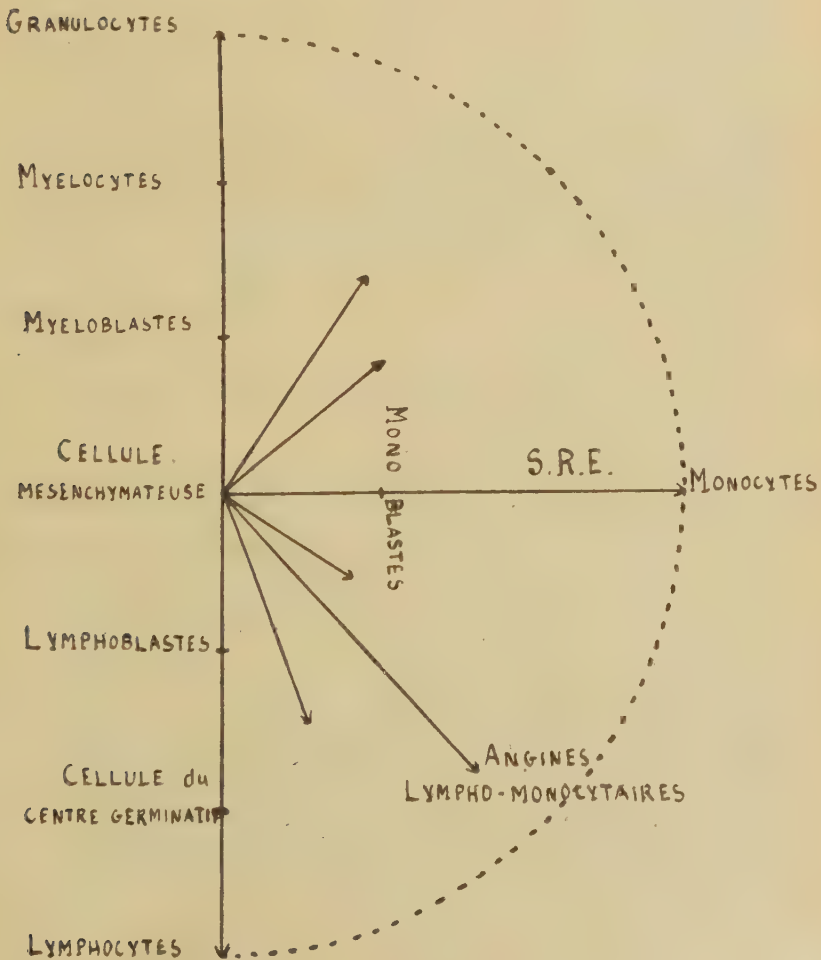
Certains monocytes proviennent du T. R. E. des ganglions et du tissu lymphatique en général, et cela par le même mécanisme d'hémocytoblastose lymphoïde, qualifiée de monoblastose avec formation de monocytes d'essence lymphatique qui seraient indifférents aux colorants vitaux et n'ont pas de granulations colorables par le bleu de toluidine.

Enfin il est des monocytes qui peuvent provenir des cellules de tout le S. R. E. avec passage direct du monoblaste au monocyte; dans ces derniers cas le monocyte est moins différencié, il a conservé au moins en partie des caractères histioïdes de son origine; ce sont là les monocytes qui prennent les colorants vitaux, ne donnent pas la réaction des oxydases; ce sont vraiment des histio-monocytes chromophiles ».

Cette conception est, en tous points, semblable à celle que le professeur Schwarz, de Vienne, propose pour mieux comprendre les cas de leucémies inclassables dans les cadres actuels. Il propose de se servir de critères plus élastiques qui permettent de substituer un diagramme dynamique, comme il l'appelle, au schéma statique des leucémies. La question est d'un très grand intérêt nosographique et diagnostique, puisqu'elle concerne précisément le problème de l'existence des formes de leucémies non classables, formes qui sont dues à une déviation à partir de la

cellule souche des directions habituelles de ses processus évolutifs de différenciation et de maturité.

Pour faciliter la compréhension des nouveaux critères de classification des leucémies, Schwarz s'est servi d'un ingénieux schéma graphique, que nous reproduisons ici. Il a pour base un système de rayons vecteurs délimitant des angles.



De la cellule mésenchymateuse indifférenciée on trace l'axe principal auquel correspond le S. R. E. aboutissant aux monocytes; les directions lymphoïdes et myéloïdes sont opposées l'une à l'autre.

Dans ce schéma nous trouvons donc les trois directions évolutives des cellules hématiques et les trois types correspondant de leucémies. Entre ces trois rayons on trouve des rayons vecteurs qui forment avec eux des angles de diverses grandeurs et qui servent à indiquer les formes intermédiaires ou de déviation des types principaux d'évolution. La grandeur des angles permet de représenter proportionnellement le degré différent de participation des trois participants myéloïdes, monocytiques, lymphatiques au processus leucémique. La longueur des rayons est d'autant plus grande que dans la formule hématologique prédominent les formes mûres, et diminue au contraire progressivement avec la prédominance des formes plus jeunes.

On ne peut méconnaître l'utilité de la tentative de Schwarz de substituer au rigide schéma classique de classification des leucémies un diagramme sur lequel on peut trouver toutes les possibilités de déviation pathologique et toutes les formes intermédiaires atypiques ou mixtes de leucémies.

Cette conception nouvelle de l'origine des monocytes permet de donner une interprétation fort plausible des cellules monocytoïdes que l'on rencontre dans les leucémies aiguës. Aussi n'est-il plus besoin de créer une nouvelle forme de leucémie comme le

font Cisi et Cassiano. Ces cellules seraient pour Di Guglielmo des cellules myéloïdes atypiques. Leur atypie résiderait dans la conservation d'un caractère réticulo-histiocytaire. La persistance de ce caractère serait due à ce que pour une raison inconnue la cellule souche ne se différencie pas complètement et conserve, au contraire, même dans les formes voisines de la maturité, un certain caractère réticulo-endothélial originel. C'est le tissu réticulo-endothélial qui fonctionne, dans ces cas, comme producteur de la lignée myélocytaire tandis qu'à l'état physiologique ce sont des cellules mères mieux individualisées (hémocytoblastes) qui, en se différenciant en myéloblastes, assurent la descendance de la lignée granulocytaire.

MODIFICATIONS ERYTHROCYTIQUES ET ENDOTHELIO-PLASMATIQUES

Nous avons déjà montré, en clinique, l'importance de l'anémie, les caractères de cette déglobulisation progressive, de jour en jour plus intense et la constance du syndrome hémorragique. Les examens hématologiques viennent confirmer les impressions cliniques et prouvent que du côté des hématies et du plasma les modifications sont profondes. On connaît leur valeur pronostique « dans les leucémies aiguës ou chroniques si l'état des globules blancs dicte le diagnostic, l'état des globules rouges n'a peut-être pas une moindre importance et il commande en

grande partie le pronostic. » (Chauffard, et Loedrich).

Les hématies. — Leur nombre est toujours considérablement diminué les chiffres oscillant autour de 2.000.000 sont la règle. Cette diminution est progressive, chaque examen donne un chiffre de plus en plus bas, si bien qu'à la période terminale le chiffre des globules rouges avoisine 1.000.000 et même parfois tombe au dessous. Si, au cours des numérations successives, on peut voir la leucocytose subir des fluctuations, la déglobulisation, au contraire, va toujours en s'accroissant.

Leurs modifications sont importantes à connaître. On trouve soit des normoblastes, hématies nucléées, petites, 6 à 7 μ , soit des mégakloblastes, hématies nucléées, grandes 9 à 10 μ , à noyau clair, finement réticulé, à protoplasme peu acidophile ou même basophile. Ces formes jeunes traduisent les efforts de régénération des organes hématopoïétiques. Elles sont toujours en petit nombre ce qui prouve bien l'atteinte profonde des organes sanguiformateurs par le processus morbide

soit des hématies présentant des caractères divers :

l'anisocytose : dimensions anormales; à côté de formes minuscules 2 à 3 μ ; présence de formes gigantesques, 12 à 15 μ ;

la poïkilocytose : contours modifiés, en raquette, poire, virgule.

la polychromatophilie : tendance à prendre des tons mixtes par les colorants. Modification presque constante.

à granulations basophiles : qui apparaissent par les colorants habituels et donnent à la cellule un aspect ponctué;

à granulations vitales : obtenues par les colorants vitaux, on voit se dessiner de très fines granulations constituant des réseaux irréguliers, d'où leur nom d'hématies granulo-réticulo-filamenteuses ou réticulocytes.

Il s'agit donc d'une anémie considérable, aplastique ou hypoplastique.

La quantité d'hémoglobine est toujours très diminuée et le plus souvent elle ne dépasse pas 40 à 50 %, ce qui explique que la valeur globulaire est plutôt inférieure à l'unité.

Les hémato blasts. — Dans très peu d'observations nous avons trouvé une numération des hémato blasts. Cependant chaque fois qu'il était signalé, leur nombre était diminué : 41.000 et 23.000 (Merklen et Wolf), 71.000 (Castellano), 118.000 (Ewald), 80.000 (Weissenbach); il serait imprudent de conclure d'après ces quelques chiffres à la constance de la thrombopénie dans la leucémie aiguë à monocytes.

La dyscrasie sanguine. — est classiquement hémophilo-hémogénique en proportion variable.

Le temps de saignement est toujours prolongé, plus

ou moins suivant les observations, variant de 10' à plusieurs heures.

Le temps de coagulation par contre est normal ou légèrement retardé.

La coagulation se fait suivant le type plasmatique. Le caillot est irrétractile dans les formes très hémorragiques.

Le signe du lacet est toujours positif.

Le type hémogénique pur s'observerait dans les cas suraigus d'après Aubertin et Grellety-Bosviel.

Il convient cependant de rappeler à côté de cette dyscrasie hémophilo-hémogénique communément admise, les lésions d'enthothéliite qui accompagnent les L. A. à monocytes. La méiopragie capillaire, qui en résulte et que met en évidence le signe du lacet toujours positif, est suffisante pour expliquer le syndrome hémorragique clinique sans faire appel à des hypothèses insuffisamment établies.

CHAPITRE V

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Aux éléments indécis de la clinique et des examens hématologiques, l'anatomie pathologique joint des renseignements précieux. « Le sang, dit Sabrazes, est le miroir de l'hémopoïèse régulière et troublée. Les cellules, qui s'y trouvent, à l'état normal, comme à l'état pathologique, y sont simplement déversées par les tissus et organes hématopoiétiques, chargés de les renouveler au fur et à mesure de leur consommation ». C'est donc dans les lésions de l'appareil hématopoïtique que nous trouverons la signature de la maladie. Les modifications macroscopiques des organes rappellent à peu près celles des autres leucémies; par contre l'examen microscopique met en évidence le développement prédominant du tissu réticulo-endothélial et l'infiltration dans la presque totalité des organes hématopoiétiques, de nombreux éléments cellulaires du type monocytoïde.

ÉTUDE MACROSCOPIQUE

1) *Etat général du corps.* — Le corps est toujours d'une teinte cireuse, très marquée, sur laquelle tranchent les tâches livides ou franchement rouges des éruptions purpuriques. Son état de conservation est facteur de la rapidité d'évolution de la maladie et en général il ne paraît pas, comme nous l'avons déjà fait remarquer, considérablement amaigri; à l'ouverture on trouve presque toujours un pannicule adipeux suffisant.

Sur les séreuses on trouve de nombreuses petites suffusions sanguines, surtout sur les plèvres et le péricarde qui peuvent même contenir un liquide hémorragique, à la surface du péritoine et aussi sur l'enveloppe des divers viscères, rate, foie, reins, intestins, poumons, cerveau.

2) *La rate* est hypertrophiée d'une façon modérée et cela presque constamment. Dans les cas où la clinique n'est pas parvenue à la déceler, il n'est pas rare de la trouver légèrement augmentée de volume et de poids. Son poids dépasse rarement 400 ou 500 gr. Sa forme générale est conservée, sa surface est lisse, recouverte parfois de quelques fausses membranes. De consistance normale ou légèrement ramollie, elle ne donne qu'une boue splénique insignifiante. À la coupe, sa teinte est modifiée, elle montre un parenchyme à la fois plus rose et plus grisâtre sans qu'il soit possible d'y bien distinguer les deux pul-

pes l'une de l'autre. On ne reconnaît plus les corpuscules de Malpighi dans la pulpe rouge. Le tout prend un aspect uniforme.

3) *Le foie* est également augmenté de volume parfois même proportionnellement plus que la rate. Sa forme, sa consistance, sa surface sont peu modifiées. Sa coloration, par contre, est plus pâle que de coutume. A la coupe le parenchyme apparaît blanc grisâtre, cette teinte est d'autant plus nette que l'anémie est plus marquée. Son architecture, bien qu'encore conservée, montre une lobulation moins nette et il existe des tâches blanchâtres au niveau des espaces portes.

4) *Les ganglions* ; adénopathies diffuses, modérées, et assez souvent à côté de celles superficielles notées à l'examen clinique, on trouve des adénopathies profondes, hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques et mésentériques. Les masses ganglionnaires sont libres, indépendantes les unes des autres sans péri-adénite. Leur surface est lisse, leur consistance élastique. A la coupe, ils ont une teinte gris rosé, chair de poisson et une architecture détruite et remplacée par un aspect souvent uniforme. Parfois on y trouve aussi bien que dans le foie et la rate des dépôts de pigments ferreux.

5) *La moelle osseuse* est hyperplasiée. Elle présente, d'après la description de Merklen et Wolf, des aspects très variables. Elle est tantôt grasseuse, jaunâtre et opaque, tantôt « framboisée et brillante » par

reviviscence mais le plus souvent terne elle laisse percevoir sous un vernis gélatineux et translucide une teinte rose sale très analogue à celle de la rate ou légèrement plus brune.

6) Beaucoup moins importantes apparaissent les modifications des autres organes; notons cependant l'hypertrophie des amygdales et de l'appareil lymphoïde de l'intestin, l'apparition de lymphomes dans les divers viscères : reins, capsules surrénales, myocarde, estomac, pancréas, poumons, cerveau, etc.; lésions d'infiltration cellulaire dues à l'apport par le sang de nombreux leucocytes ou par apparition, in situ, de foyers de reviviscence ayant comme point de départ, le tissu conjonctif.

Une observation de Marchal signale l'hypertrophie du thymus chez un homme atteint de leucémie aiguë à monocytes. Son poids était de 95 gr. chez cet adulte de 30 ans. Les lésions histologiques étaient de l'ordre de celles observées dans toute leucémie aiguë et répondaient à un double processus d'hyperplasie lymphoïde et de métaplasie leucoblastique mais n'étaient nullement spécifiques de la leucémie monocyttaire.

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

L'étude microscopique est capitale car c'est elle qui révèle les lésions spécifiques, caractéristiques de la leucémie aiguë à monocytes. Le fait le plus saillant consiste dans le développement du tissu réticulaire

avec infiltration des organes par les éléments monocytoïdes. Ces éléments, sur la morphologie desquels nous nous sommes longuement étendus au chapitre consacré à l'étude hématologique, ont comme particularité de siéger au voisinage des vaisseaux et cela surtout dans les viscères où la trame réticulaire est bien nette. Ce sont de grandes cellules mononucléaires, 12 à 20 μ , à noyau volumineux, peu coloré, dépourvu de nucléole, composé d'un réseau chromatinien très fin, de forme arrondi, ovalaire, mais tendant à la lobulation en même temps que la chromatine se condense. Leur protoplasme est peu basophile, prenant une teinte particulière gris cendré et contenant des granulations à affinité azurophile mais qui peuvent être rares ou même manquées dans les formes très jeunes, formes dans lesquelles le protoplasme peu évolué, semi-liquide, revêt une grande variabilité d'aspect et envoie des prolongements pseudo-modiques, se rapprochant beaucoup de l'aspect des cellules endothéliales. La réaction des oxydases est le plus souvent négative.

Dans les cas favorables, et d'après Merklen et Wolf, on assiste à toutes les formes de transition entre les cellules de la trame et l'élément mobile du sang circulant. Les cellules réticulées se gonflent et prennent un aspect cylindrique ou cubique, le noyau composé d'un réseau chromatinien dense diffus s'éclaircit, la chromatine se ramasse en un réseau fin dont les mailles relient des particules plus importantes. Le protoplasme peut s'assombrir et pousser des prolonge-

ments pseudo-podiques. Il arrive que l'on saisit, in situ, la libération cellulaire des éléments qui s'échappent vers les tissus avoisinants ou se desquamant pour tomber dans la circulation. Parfois la prolifération conjointe de plusieurs cellules amène la formation d'un petit bourgeon épithélial qui s'avance comme un véritable bourgeon néoplasique, ou bien la production de grosses cellules géantes, multinucléées, probablement par fusion protoplasmique secondaire, qui peuvent atteindre 2 à 5 fois le volume des leucocytes du sang.

L'infiltration monocyttaire est d'ailleurs moins dense que l'infiltration leucoblastique de la leucémie aiguë qui d'ordinaire envahit tous les organes. Ici les organes les plus atteints sont : la rate, le foie, les ganglions, la moëlle osseuse.

Au niveau de la rate se dessine une infiltration plus ou moins abondante des sinus veineux avec parfois une réduction considérable des îlots folliculaires. Les cellules monocytiques demeurent libres; dans les zones les moins touchées, elles s'intercalent entre les rangées de cellules réticulées normales où elles frappent par leur noyau clair, par leur protoplasme homogène, souvent très peu basophile et parfois bourré d'inclusions phagocytées. Cependant sa structure n'est pas modifiée ou complètement bouleversée comme cela se voit dans les leucémies aiguës embryonnaires, les corpuscules de Malpighi y sont nettement discernables, d'autant plus que, par place surtout, la pulpe plénique est remarquablement pauvre en élé-

ments nucléés. Le réticulum y présente une hypertrophie très nette.

Dans le foie, les phénomènes sont analogues et parfois même plus accusés. On trouve quelques monocytes dans les capillaires sanguins dilatés et des cellules étoilées du système kupférien entre les travées hépatiques. A côté de l'hypertrophie manifeste du T. R. E., on note, dans une de nos observations, des foyers de nécrose qui affectent l'élément glandulaire. Le foie est marbré de zones de dégénérescence très nombreuses formant des îlots au niveau d'un parenchyme relativement conservé. Ces zones de dégénérescence sont centrées par une veine sus-hépatique et dans tous les cas sont situées à distance d'un espace porte. Elles ne sont plus formées que d'un magma anhiste avec quelques globules rouges et de nombreuses cellules de type monocyttaire. Dans les zones conservées, les cellules hépatiques ont gardé leur morphologie normale.

Au niveau des ganglions, l'aspect folliculaire est à peine esquissé au milieu de la nappe leucémique monocyttaire; parfois on note la présence à côté des foyers monocytaires de foyers de reviviscence myéloïde.

Dans la moëlle osseuse, on retrouve l'hypertrophie du T. R. E. mais là plus qu'ailleurs se manifeste parfois une association intime des cellules de la série myéloïde avec les monocytes plus nombreux au voisinage des vaisseaux; l'image est parfois d'un poly-

morphisme déconcertant. On peut également y trouver des foyers de prolifération érythrocytique.

Dans les formes mixtes en particulier, l'association de la prolifération du S.R.E. et du système myéloïde est souvent très accentuée et enlève beaucoup au caractère spécifique des constatations.

En résumé l'étude anatomopathologique montre une hyperplasie du T.R.E. avec infiltration monocyttaire dans la totalité des organes hématopoiétiques. Les organes les plus atteints sont ceux où l'abondance en tissu réticulé est la plus considérable : rate, ganglions, moëlle des os. Mais de plus des viscères qui, comme le foie et beaucoup plus exceptionnellement les reins, les poumons, la peau, ont perdu leur fonction hématopoiétique sont susceptibles de les récupérer et là où il se trouve un résidu de tissu réticulé aussi minime qu'il soit, les efforts de régénération apparaissent possibles. On y voit tous les intermédiaires entre les cellules monocytoïdes du sang circulant et les cellules fixes du réticulum. Cette hyperplasie du T. R. E. forme le substratum de la leucémie monocyttaire. Elle est le troisième élément nécessaire du diagnostic de cette variété leucémique.

DEUXIEME PARTIE

Rapport des Leucémies aiguës à Monocytes avec les autres affections sanguines aiguës

Tous les traités classiques des maladies du sang et des organes hématopoiétiques concluent actuellement, à la fin d'un chapitre concernant des hémopathies aiguës, à l'étroite parenté qui unissent ces affections entre elles. Les discussions diagnostiques, en essayant de dégager les caractères différentiels, propres à individualiser chaque maladie et à la faire entrer dans les cadres classiquement établis, ne réussissent qu'à confirmer cette notion. Pour satisfaire ce besoin de réunir, coûte que coûte, dans un même chapitre des observations voisines, leurs auteurs sont arrivés à multiplier les formes et les sous-formes dont les types ne représentent que des moyennes entre lesquelles on rencontrera des formes de passage. S'il était besoin d'un exemple pour illustrer cette affirmation, nous le trouverions facilement. Ainsi Roversi

et Baserga préviennent dans des revues générales consacrées à la myélose aplastique, que cette expression est quasi synonyme des suivantes : anémie aplastique, anémie hypoplastique, anémie pseudoaplastique, anémie arégénérative, anémie asthénique, aleucie hémorragique, amyélie, dyscrasie endothélioplasmatique hémorragique, hémogénie, insuffisance hémocellulaire, insuffisance des organes hémopoïétiques, myélophtisie, myélopathie atrophique, thrombopénie essentielle, maligne, atrophie myéloïde progressive etc... Sabrazès ajoute même les syndrômes agranulocytaires et l'agranulocytose. On peut se demander avec quelques raisons où est l'avantage de cette méthode. Cette abondance de formes dans des cadres nécessairement imprécis n'engendre que la confusion et n'enrichit que la nomenclature.

Pour nous conformer à cette manière de faire, la L.A. à monocytes devra se différencier d'observations très souvent semblables cliniquement, étiologiquement et même histologiquement, mais intitulées suivant les cas leucémies aiguës, agranulocytose, anémie aplastique, aleucie hémorragique. Nous lisons dans le « Nouveau Traité de Médecine » de Laubry à propos des formes hémorragiques de l'anémie aplastique, cette phrase : « Toujours on relève, en dehors de l'importance des hémorragies, la constance des signes d'hémogénie et de thrombopénie, l'importance de la leucopénie avec granulopénie. Ce sont ces faits qui établissent une étroite parenté entre l'anémie aplastique, l'aleucie hémorra-

gique, l'agranulocytose, les leucémies aiguës ». Sabrazès signale sans conclure les analogies cliniques, étiologiques et thérapeutiques qui existent entre les L. A. et les syndromes agranulocytaires. Fréquemment, dans la littérature, on trouve des observations au titre imprécis tel que : « Syndrome clinique entre l'anémie pernicieuse aiguë et la L.A. » etc.

Nous allons donc exposer les caractères différentiels qui distinguent classiquement la L.A. à monocytes telle que nous l'avons étudiée, des autres L.A. myélogène et lymphogène, des agranulocytoses, de l'anémie aplastique et de l'aleucie hémorragique. Nous défendrons ensuite les arguments qui semblent permettre de confondre pratiquement ces différentes observations sous le même titre « d'hémopathies aiguës ». Enfin nous résumerons dans un dernier chapitre les notions actuelles sur l'étiologie, la pathogénie et la thérapeutique de ces affections.

CHAPITRE I

A) CARACTERES DIFFERENTIELS DES L.A. A MONOCYTES ET DES AUTRES L.A.

Il est curieux et instructif de rappeler l'historique de la question. Rieux lui décrit trois phases. Dans une première, pour Ebstein, Ehrlich, Pinckus, Castaigne et Rathery, la L.A. est d'origine lymphoïde, nettement établie par l'aspect morphologique des éléments observés sur les lames de sang et, qui plus est, par l'hypergénèse constante du tissu lymphoïde. Dans la seconde, la théorie myéloène l'emporte. Gilbert Weill, Pappenheim sont de cet avis. Aubertin développe en sa faveur trois sortes d'argument clinique, hématologique, anatomique. Enfin dans la troisième, elle n'est considérée ni comme rigoureusement lymphoïde ni myéloïde, tantôt comme l'une, tantôt comme l'autre, pour certains auteurs de plus en plus nombreux son élément caractéristique serait constitué par la grande cellule indifférenciée. Annes Dias

de conclure à ce sujet : « Les études récentes relatives aux monocytes viennent troubler un accord qui était prêt à s'établir. » Si on a cherché à priori, comme le dit Broussolle, à opposer deux formes de L.A., c'est qu'on était hanté par cette opposition entre les deux formes chroniques et aussi qu'on admettait avec Ehrlich une indépendance absolue entre les deux séries myéloïde et lymphoïde des leucocytes, indépendance irréductible si haut qu'on remonte dans la genèse de ces éléments. L'étude des leucémies à monocytes ne complique pas le problème autant que Dias veut bien le dire. Elle permet, selon l'hypothèse trialiste, qui semble triompher actuellement, d'ajouter une troisième forme de L.A., à prédominance monocyttaire.

Ce simple exposé historique montre que cette distinction en deux puis trois formes de L.A. est avant tout une construction de l'esprit. Le tableau clinique est le même, seul le contexte hématologique établit la distinction. Cependant Forkner, dans un récent article des « Archives of International Medicine », étudie avec précisions les nuances cliniques qui les séparent. Il les résume dans le tableau suivant :

	L. A. MONOCYTIQUE	L. A. LYMPHOÏDE	L. A. MYÉLOÏDE
Rate	Palpable dans environ 70 % des cas.	Presque invariablement notablement hypertrophiée.	Habituellement non palpable.
Ganglions	Modérés dans le cou et autres ganglions très légèrement hypertrophiés.	Hypertrophie générale d'un degré modéré ou marqué.	Habituellement légère ou pas d'hypertrophie.

	L. A. MONOCYTIQUE	L. A. LYMPHOÏDE	L. A. MYÉLOÏDE
Foie	Habituellement palpable sur l à 4 ct. au-dessous du rebord costal.	Habituellement palpable sur l à 4 ct. au-dessous du rebord costal.	Habituellement palpable.
Muqueuses surtout Bouche et Pharynx	Pétéchie, saignement marqué, œdème diffus des gencives et du pharynx avec ulcération, souvent cellulite avec œdème et sensibilité de la face, fétidité de l'haleine.	Pétéchie, saignement, rarement ulcération.	Pétéchie, saignement, souvent légère œdème des gencives mais rarement ulcération.

Nous voyons tout de suite que d'aussi subtiles particularités distinctives ne présentent pas un gros intérêt pratique et il est plus juste de reconnaître que la distinction clinique est impossible.

L'anatomie pathologique fournit de meilleurs arguments. On ne trouve pas dans la L. A. à monocytes cette invasion massive des organes hématopoïétiques ou non par les cellules souches, que l'on a rendu responsables de l'anémie brutale des L. A. par étouffement des érythrocytes dans la moelle. L'infiltration des organes par les monoblastes est discrète et nullement comparable. Son substratum est avant tout l'hypertrophie du T. R. E. Mais cette constatation, loin de fournir un caractère de différenciation, devient un point commun. Boudet notait déjà avant la découverte du T. R. E. : « La réaction qui nous paraît caractériser ces lésions est la réaction lympho-conjonctive s'étendant non pas à tel ou tel organe mais au tissu émané du feuillet mésodermique dans quelles qu'organes que l'on puisse le retrouver ».

Les auteurs allemands (Meyer et Heinecke, Schultze) insistent sur la prépondérance des lésions, au niveau de la rate, sur la pulpe ou sur les follicules. Le point de départ serait folliculaire dans la forme lymphoïde, périfolliculaire dans la forme myéloïde. Ce caractère différentiel paraît d'une appréciation difficile si l'on pense que le plan architectonique a souvent disparu ou complètement changé d'aspect. Qu'il soit des cas de L. A. dont l'anatomie pathologique permette d'affirmer la nature myéloïde, cela est certain. Il n'en reste pas moins que le plus souvent elle est impuissante à différencier distinctement les trois formes.

L'hématologie, qui est à la base de cette division, l'explique, à priori, d'une façon très logique. Sans revenir à la conception dualiste de Naegeli qui nie l'autonomie de la L. A. et ne connaît que des leucémies myéloïdes aiguës et des leucémies lymphoïdes aiguës, conception qu'il s'est ingénié à justifier en créant des myéloblastes et des lymphoblastes, on décrit actuellement suivant le contexte hématologique des leucémies aiguës à prédominance myéloïde, à prédominance lymphoïde, à prédominance monocyttaire. En réalité les difficultés commencent quand il faut établir la formule hématologique. Aucune leucémie ne mérite mieux le nom que les Allemands lui donnent de leucémie à cellules mélangées. Aucune classification ne peut mettre en évidence toutes les formes cellulaires que l'on rencontre à cause des formes de transition. Nous l'avons vu dans notre chapitre d'hématologie.

D'autre part, ces temps derniers, plusieurs observations ont paru sous le nom de L. A. à cellules indifférenciées, où la description et même la figuration de la cellule-souche ne correspondent plus du tout à celles données par Ehrlich, mais bien plutôt à celles du monoblaste. Il n'est pas inutile de rappeler la morphologie de cette cellule embryonnaire : « C'est une cellule de dimension variable allant de celle du petit lymphocyte soit 7 à 8 μ , jusqu'à celle du myélocyte granuleux, c'est-à-dire pouvant osciller entre 15 et 25 μ .

Le noyau est généralement arrondi ou ovalaire, parfois très légèrement échancré, réniforme ; il présente 1, 2 ou 3 nucléoles plus claires que le noyau ; sa chromatine ne donne pas l'aspect d'un filament nucléaire net ; il se colore bien par tous les colorants basiques, mais prend une teinte uniforme assez claire.

Le protoplasme entoure le noyau en couronne, il est parfois peu abondant et fait seulement une bordure très légère (petites formes), parfois au contraire (grandes formes) il est un peu plus étendu et le noyau est un peu excentré par rapport au protoplasme. Le caractère essentiel de ce protoplasme est sa grande affinité pour les couleurs basiques. Il est coloré en bleu foncé très intense au lieu que le noyau est clair, de telle sorte que l'image que l'on a sous les yeux paraît être le négatif d'un leucocyte ordinaire ».

Le monoblaste se différencie, nous l'avons déjà dit,

soit par les caractères de son noyau, soit par ceux de son protoplasme. Ou bien son noyau est grumeuleux et spongieux comme celui du monocyte, ou bien son protoplasme est plus clair, chargé de granulations azurophiles ou non, en tous les cas, jamais il n'apparaît plus foncé que le noyau.

En 1915, un cas publié par Labbé et Baumgartner note déjà l'atypie de la grande cellule caractéristique de leur observation. Ils disent : « L'élément qui prédomine est un grand mononucléaire non granuleux qui paraît s'éloigner par un caractère de la cellule typique de la L. A. En effet, le noyau a toujours paru plus foncé que le protoplasme qui, bien que basophile, l'est beaucoup moins que le noyau ». Cette particularité tinctoriale du protoplasme ne les a pas empêchés de classer leur observation dans le cadre des L. A. embryonnaires. Puisque les auteurs se permettent cette liberté, on est en droit de penser que cette distinction en trois formes de L. A. n'est pas très rigoureuse et ne présente pas, en fait, un intérêt pratique.

La tendance actuelle des histologistes n'est d'ailleurs point à considérer comme définitive la spécialisation des organes hématopoiétiques mais au contraire à la tenir pour secondaire. Ces spécialisations « disparaissent au moindre trouble des conditions habituelles de régénération, elles ne sont jamais complètes ni irréversibles » (Champy).

En résumé la L. A. apparaît avant tout comme la

manifestation d'une réaction embryonnaire de tout le système hématopoiétique. Les formes à prédominance myéloïde, lymphoïde ou monocytaire doivent être considérées seulement comme des formes de transition ou de simples tendances hématologiques les données cliniques et histologiques étant dans la majorité des cas incapables de les différencier.

B) CARACTERES DIFFERENTIELS DES L. A.
A MONOCYTES ET DES AGRANULOCYTOSES,
ANEMIE APLASTIQUE,
ALEUCIE HEMORRAGIQUE

L'agranulocytose pure de Schultze forme évidemment une entité clinique très bien limitée et précise. Ce trouble sanguin électif, systématisé aux granulocytes, évoluant en quelques jours vers la mort ne peut être rapproché d'aucune autre maladie connue. Les signes cardinaux de cette maladie l'individualisent nettement. Ils sont constitués par une altération profonde de l'état général, celle d'une infection grave, avec une température à 40 et une asthénie profonde; par un processus ulcéro-nécrotique, le plus souvent bucco-pharyngé, qui ne suppure jamais et ne déclenche aucune réaction de défense adénopathique; enfin

par un syndrome sanguin dont la leucopémie et la neutropénie sont les éléments fondamentaux. Son évolution est extrêmement rapide et la mort survient en une ou deux semaines. Il est de toute évidence que sous cette forme l'agranulocytose ne prêterait pas à de nombreuses discussions diagnostiques.

Mais la forme pure de Schultze est tout à fait exceptionnelle et on tend de plus en plus à la faire entrer dans les syndromes agranulocytaires. Ceux-ci sont des formes complexes dans lesquelles l'atteinte globulaire, tout en dominant sur les globules granuleux, ne laisse pas intacts les autres éléments du sang, ce qui ne va pas sans modifier le tableau clinique. D'abord il est logique de penser que ce processus pathogène, qui sidère la fonction granulopoiétique de la moelle, puisse léser en même temps les autres fonctions médullaires. En fait les cas le plus fréquemment observés sont associés à une anémie, à une thrombopénie, ou à une anémie et une thrombopénie réalisant le tableau de l'aleucie hémorragique de Franck. Dans la classification de Di Guglielmo les syndromes agranulocytaires appartiennent au cadre des myéloses hypoplastiques et aplastiques. Ces myéloses peuvent être partielles, soit érythropénique, anémie aplastique, soit plaquettopénique, purpura, soit leucopénique, agranulocytose, elles peuvent être mixtes, érythro-leucopénique, érythro-plaquettopénique, leuco-plaquettopénique ou enfin être globales, aleucie de Franck. L'agranulocytose apparaît ainsi comme une sidération médullaire d'une bruta-

lité extraordinaire qui respecte ou bien atteint globules rouges et plaquettes, elle est avant tout une insuffisance médullaire systématisée à une lignée de cellules ou à plusieurs. A priori, les éléments qui normalement naissent en dehors de la moelle doivent rester normaux dans leur nombre. Il n'en est rien. Au contraire il est habituel de voir se développer des modifications, très fortes parfois, dans les séries lymphoïde ou monocyttaire. Le nombre des lymphocytes ou monocytes peut être augmenté ou diminué. Plus curieuse encore est l'apparition d'une réaction embryonnaire qui peut donner naissance à des myéloblastes. Ce processus d'hypergénèse fait un certain contraste avec le grand processus de destruction qu'est l'agranulocytose. Enfin l'agranulocytose peut se transformer ; à la sidération médullaire initiale fait place une réaction leucémique embryonnaire qui évolue pour son propre compte. Le déroulement de ces phases successives montre à quel point tous les syndromes de destruction et d'hyperproduction des éléments sanguins sont intimement liés les uns aux autres. De même qu'il existe des agranulocytoses à réaction embryonnaire, de même, nous avons vu des formes leucopéniques de leucémies. Ainsi, si, à première vue, agranulocytose et leucémie sont diamétralement opposées, leur polymorphisme et l'incertitude des cadres qui les séparent rendent compte des difficultés que rencontre le diagnostic pour résoudre ce problème.

Nous chercherons successivement dans la clinique,

l'hématologie, l'anatomie pathologique ces caractères différentiels.

Cliniquement, que la leucémie soit leucopénique ou non, bien des signes sont communs. L'aspect général du malade est identique : allure infectieuse fébrile, anémie, asthénie, lésion bucco-pharyngée et suffusion sanguine. Le syndrome hémorragique si important dans la phase terminale de la leucémie se retrouve également dans les syndromes agranulocytaires complexes. Les lésions nécrosantes et gangréneuses de l'arrière gorge sont susceptibles d'une aussi grande extension dans la leucémie que dans l'agranulocytose (Sabrazès et Bonnel). Rien d'étonnant à cela puisque, nous l'avons vu, ces accidents relèvent dans les deux cas de la même origine, à savoir la diminution des éléments granuleux mûrs dans le sang circulant, qui conditionnent la résistance des tissus à l'infection.

Cependant on peut noter déjà quelques divergences et le sens clinique du médecin l'orientera par l'interprétation de divers symptômes vers l'une ou l'autre de ces entités pathologiques. Les ganglions ne sont pas hypertrophiés dans l'agranulocytose ou ne le sont que modérément, ils ne sont pas douloureux. Cette absence de réaction de défense devant la nécrose envahissante de la muqueuse buccale est caractéristique de l'agranulocytose. Mais cette adénopathie peut manquer également dans les leucémies aiguës. Elle était insignifiante dans six de nos observations et n'est pas toujours en rapport avec l'étendue des

lésions buccales. La splénomégalie est la règle dans les leucémies, la rate augmente progressivement de volume jusqu'à dépasser le rebord costal le plus souvent. Au contraire la rate, peu modifiée dans ses dimensions, réagit faiblement dans les agranulocytoses. D'autre part, on a signalé, dans les leucémies, des douleurs osseuses notamment à la pression du sternum et de la face interne du tibia, des infiltrations cutanées ou leucémides, de même des troubles des organes des sens et du métabolisme, que l'on ne retrouve pas dans l'agranulocytose. Mais tous ces signes sont inconstants et il n'en reste pas moins que certains aspects cliniques puissent être réalisés qui ne permettent pas le diagnostic.

A priori, l'hématologie doit pouvoir trancher la question. On n'hésitera certes pas devant un nombre de 100.000 globules blancs avec de nombreuses formes jeunes ou indifférenciées. Mais c'est ici que les leucémies leucopéniques prennent tout leur intérêt, et on se souvient d'observations d'agranulocytose qui accusèrent passagèrement 20 à 30.000 globules blancs.

Cependant dans les L. A. leucopéniques, la leucopénie présente des caractères évolutifs qui la différencient de celle des agranulocytoses. Généralement elle n'est qu'un stade dans l'évolution de la leucémie, ou bien elle est initiale et cède peu à peu la place au processus leucémique, ou au contraire elle est terminale. Enfin la leucémie présente de grandes fluctuations leucocytaires avec un jour leucopénie et le lendemain hyperleucocytose. La neutropénie dans

l'agranulocytose est progressive et extrêmement rapide. Le nombre des granulocytes passe de 4.000 à 0 en 4 ou 5 jours.

La cytologie est elle-même d'une interprétation extrêmement délicate dans les cas limites. Dans les agranulocytoses du type plastique de la classification de Cohen, on assiste à des poussées lympho-monocytaires. Cette hyperplasie réticulo-endothéliale avec diminution des granulocytes ressemble assez au tableau que nous avons donné de la L. A. à monocytes. Les « cellules monocytoïdes » sur lesquelles nous nous sommes longuement étendus ont prêté à de nombreux commentaires. Il serait imprudent de vouloir, sans parti pris, baser sur elle une argumentation de diagnostic. Un examen attentif des lames de sang sera nécessaire alors pour trouver des caractères différentiels. Dans les états agranulocytaires, on ne voit pas de mitose dans les diverses cellules ; de même on observe beaucoup plus rarement des anomalies nucléaires (segmentations multiples de formes très variées) ressortissant aux formes dites de Rieder. Dans la leucémie monocytique, la proportion des cellules à noyau polymorphe, pluribolé est plus grande que dans les monocytoses des états agranulocytiques. Il faudra se contenter de ces nuances pour établir un diagnostic provisoire que l'anatomie pathologique en dernier ressort pourra rectifier dans un sens ou dans l'autre.

L'hyperplasie du T. R. E. est le substratum de la leucémie monocytique. Le caractère fondamental des

lésions agranulocytaires est l'inertie médullaire. La moelle diaphysaire des os longs a son aspect jaune habituel, la moelle épiphysaire est rosée mais vide de tout élément granuleux, déshabitée. L'absence des granulocytes dans toutes les lésions inflammatoires des organes est pathognomonique. C'est le point capital dans le diagnostic des syndromes agranulocytaires et des leucémies aiguës. Toutefois Versé fait remarquer que les lésions de l'agranulocytose notamment dans les ganglions, la rate, le foie sont bien différentes de celles des leucémies, mais seulement au cas où la mort survient dans les quatre premiers jours de la maladie. En effet dans les états agranulocytaires de type plastique la moelle s'efforce à la régénération ; Versé a observé des infiltrations lymphoïdes dans certains organes ; et Dalbeen le premier décrit la prolifération du T. R. E. dans les agranulocytoses ; depuis, cette hyperplasie a été très fréquemment retrouvée. Cependant il existe des différences. D'abord une question de degré : cette réaction réticulo-endothéliale reste cantonnée dans les organes hématopoiétiques et n'intéresse nullement les autres organes ou le tissu conjonctif lâche. Puis les cellules nées du T. R. E. exalté n'auraient pas la même valeur fonctionnelle. Dans les leucémies, elles sont orientées vers l'hémopoïèse, elles donnent naissance à des cellules sanguines différenciées anormales ; au contraire dans les agranulocytoses, ces cellules détachées du T. R. E. passent telles quelles dans le sang circulant où elles accusent fréquemment

des phénomènes de phagocytose et une tendance à des groupements syncytiaux. Elles constituent en somme une assez curieuse ébauche de défense d'un organisme qui a perdu ses fortifications naturelles polynucléaires. Nous tombons ici dans le domaine de la pathogénie et par conséquent dans celui de l'hypothèse.

Le diagnostic entre L. A. à monocytes et aleucie hémorragique de Franck ne comportera pas de longs développements puisque nous avons considéré cette dernière comme un syndrome agranulocytaire complexe. La similitude clinique, les difficultés d'interprétation de l'hématologie et de l'anatomie pathologique que nous venons d'exposer se retrouvent les mêmes.

L'anémie aplastique ne présente pas en général lorsqu'elle est pure l'allure infectieuse et la fièvre élevée des L. A. Mais fréquemment elle prend une forme hémorragique ou à réactions embryonnaires et le diagnostic avec les leucémies leucopéniques devient extrêmement délicat. Comme toujours nous retrouvons ces formes intermédiaires et ces formes de passage entre elle et les divers états agranulocytaires et leucémiques aiguës qui soulignent l'étroite parenté de toutes ces affections sanguines.

CHAPITRE II

LES HEMOPATHIES AIGUES

En tentant cet essai de confondre dans la pratique les L. A., les états agranulocytaires, l'anémie aplastique, l'aleucie hémorragique sous le terme d'hémo-pathies aiguës, nous ne voulons pas nier l'utilité des distinctions hématologiques qui ont présidé à leur classification, mais nous voulons montrer qu'il ne s'agit pas là de maladies distinctes, mais de simples modalités réactionnelles, dont le déterminisme ne dépend que de circonstances accessoires et contingentes. D'ailleurs nous ne sommes pas les premiers à le faire. Jedlicka a déjà essayé d'abattre la barrière qui sépare les troubles leucocytaires par excès ou par défaut et de les réunir dans un cadre pathologique où l'infection occasionnelle et la constitution ou la prédisposition acquise de l'être seraient les bases. Nous sommes soutenus par des opinions autorisées ; Bickel admet entre anémie aplastique, leucémie

aleucémique et agranulocytose des points communs ; Hueber, Rectledge les admettent entre l'agranulocytose et les septicémies avec neutropénie. Nous ne croyons pas qu'il soit imprudent ou audacieux d'affirmer que la majorité des hématologistes tendent actuellement vers cette manière de voir.

Nous avons vu qu'il existait tous les termes de passage entre l'agranulocytose, l'anémie aplastique et l'aleucie hémorragique qui n'est qu'une myélose aplastique globale alors que les autres sont des myéloses aplastiques partielles. Merklen a même décrit une aleucie vraie où l'amyélie globale s'accompagnait d'alymphe et d'amonocytose. Entre ces états arégénératifs et les états hyperplasiques nous avons vu la possibilité d'une transformation. Il existe des agranulocytoses plastiques et des leucémies aleucémiques. Enfin la myélographie élargit les limites des leucémies au détriment des agranulocytoses en montrant une prolifération médullaire dans des cas où les examens de sang révélaient une leucopénie.

Dans tous ces états nous trouvons une atteinte du T. R. E. Actuellement un effort est tenté pour ranger sous le nom de réticulo-endothéliose un certain nombre de syndromes parmi lesquels l'agranulocytose.

L'identité étiologique elle-même s'affirme aussi. Un certain nombre de conditions, présidant au développement des myélo-toxicoses qui aboutissent aux syndromes agranulocytaires, se retrouvent aussi dans les antécédents des leucémiques. Des prédispositions familiales aux hémopathies d'une part, des états in-

fectieux, des actions thérapeutiques à base d'arsénicaux, de substances benzéniques, de sels d'or et de bismuth, de radiations de Roentgen, d'autre part ; l'exposition professionnelle à des agents radioactifs et à des influences toxiques peuvent agir dans ces deux directions suivant les cas. Quelques observations sont démonstratives. Une de Boulin, Coste, Uhry, Antonnelli montre la transformation d'une agranulocytose, consécutive à un traitement aurique, en une leucémie aiguë. L'observation de P. E. Weill et de Lacassagne, relative à une leucémie myéloïde mortelle chez un homme, ayant, pendant trois ans, travaillé à l'extraction de corps radioactifs de la série du thorium, est à cet égard très instructive ; l'associé de ce malade fut en effet atteint en même temps d'une anémie aplastique à laquelle il succomba. Cette dualité d'effets, de sens inverse, conduisant l'un de ces deux hommes, exposés aux mêmes actions nocives, à une leucémie et l'autre à une anémie aplastique mortelle avec leucopénie, agranulocytose et thrompénie vient à l'appui de notre démonstration. Des travaux expérimentaux de Walter Bungeler il ressort qu'une même intoxication produit indifféremment une leucémie, une myélose aleucémique, des lymphadénomes.

Enfin l'uniformité clinique est évidente. Le tableau symptomatique est identiquement le même, qu'il s'agisse d'un état agranulocytaire ou d'un état leucémique. Nous ne le rappellerons pas, nous avons montré ces analogies au cours de notre travail. Elles jus-

tifient le recours à des mesures thérapeutiques semblables dirigées contre l'anémie, la thrombopénie, l'infection.

En conclusion une chose nous paraît certaine c'est que l'état du sang et les lésions histologiques des organes hématopoiétiques ne suffisent pas toujours à une classification absolue des hémopathies aiguës ; une meilleure connaissance de leur étiologie et de leur pathogénie sera le seul moyen d'arriver à caractériser ces lésions disparates de tout un système.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

Pour Jolly, Lavedan et les auteurs allemands la L. A. n'est qu'un syndrome anatomo-clinique qui comprend :

1°) La L. A. — maladie, primitive, cryptogénétique.

2°) Des syndromes leucémiques aigus secondaires.

En réalité ces L. A., de toute évidence secondaires, sont rares et d'origine bien diverse. Comme les états agranulocytaires, elles relèvent de trois causes : toxique, physique, infectieuse.

Nous rappellerons brièvement les principaux agents toxiques qui ont été signalés à l'origine des L. A. Pappenheim la créa expérimentalement par la saponine. Meyer rapporta deux cas chez l'homme dus à une intoxication par la naphthaline. Le benzol, qui le plus souvent réalise un tableau d'aleucie hé-

morragique, peut provoquer également des leucémies (Bergomano, P. E. Weill). Enfin elles peuvent être créées par des actions médicamenteuses, injections de novarsénobenzol, bismuth, sels d'or.

Les rayons X, employés dans la thérapeutique des leucémies, peuvent inversement les provoquer. Les leucémies des radiographies ont été signalées. Cependant ces cas sont rares. De même que, conseillés dans les agranulocytoses pour exciter la myélopoièse, ils ont pu dans certains cas faire apparaître ces syndromes. Ainsi les arsénobenzènes et la röntgenthérapie apparaissent comme des armes à double tranchant. Un des dangers de la radiothérapie dans le traitement des leucémies chroniques est le développement d'une poussée aiguë.

Le facteur infectieux a été le plus souvent invoqué. Des observations ont été publiées où la L. A. semblait secondaire à une infection staphylococcique (Donath), à une infection streptococcique (Bocaloglu, Flandin et Lenègre), à un panaris (Brulé, Hillemand). La tuberculose depuis longtemps a été incriminée. Rioux, Hirschfeld, Rietti ont rapporté des cas où leucémie et tuberculose coexistaient. P. P. Levy a récemment publié une observation de leucémie monocyttaire à étiologie tuberculeuse probable. La tuberculose se manifesta par une lésion massive du poumon droit et une réaction pleuro-péritonéale mais la recherche des B. K. et les inoculations furent négatives. Merklen et Wolf retiennent comme facteurs principaux des états leucéniques monocytaires d'allure su-

baiguë l'endocardite et la bacillose. P. E. Weill et Coste ont également soulevé cette question. Mais ils concluent que de telles constatations, si elles soulignent l'aptitude du B. K. à provoquer l'hyperplasie du tissu hématopoiétique, sont trop étrangères à la leucémie pour servir d'arguments et ils demandent des inoculations systématiques aux cobayes.

Enfin à côté de tous ces cas où la leucémie apparaît comme une manifestation, une échéance d'un état préexistant, il en existe un bon nombre d'autres où elle représente cliniquement toute la maladie sans que l'étiologie ait pu être élucidée.

La première idée qui vient à l'esprit en présence d'une leucémie aiguë est celle d'une infection. Le tableau clinique, la fièvre élevée, l'atteinte extrême de l'état général, la splénomégalie sont autant de signes justifiant cette opinion.

Beaucoup d'autres affections infectieuses et parasitaires, les oreillons, le paludisme, le kala-azar, la variole, le typhus exanthématique, la fièvre récurrente, la dysenterie amibienne, etc., s'accompagnent de monocytose et dans certaines, comme au cours de l'endocardite maligne, le chiffre des leucocytes peut être considérable, 20 à 40.000 par mm³, la rate est augmentée de volume et les examens histologiques montrent une prolifération endothéliale et réticulaire témoignant de la sensibilité du tissu histiocytaire aux infections. Peut-on faire un rapport quelconque entre ces monocytoses infectieuses et les leucémies à monocytes ? Il est logique de l'af-

firmes. Si l'on admet que des causes diverses peuvent engendrer des réactions leucémiques du T. R. E., il n'est pas interdit de penser qu'une seule cause morbide puisse être à l'origine de perturbations du même tissu, très voisines sans être identiques, mais ne différant en somme que par leur degré. La leucémie à monocytes est une réaction exagérée du T. R. E., peut-être prédisposé, aux infections banales ou spécifiques.

Mais il est indispensable de tenir compte des différences qualitatives de la réaction monocyttaire dans une monocytose infectieuse et dans une L. A. Dans la première, les monocytes proliférés sont normaux et reviennent à leur taux habituel dès que cesse la maladie occasionnelle. Dans la L. A., l'immaturité et l'atypie cellulaire importent plus que le nombre des monocytes en circulation et d'autre part le processus leucémique une fois déclenché évolue d'une manière anarchique et inexorable jusqu'à la mort du malade. Il y a là une différence primordiale entre ces deux ordres de faits et nous ferons les mêmes réserves quant à l'argument tiré de l'angine à monocytes.

L'angine à monocytes ou lympho-monocyttaire s'inscrit également en faveur de l'origine infectieuse. Cette angine revêt parfois de véritables formes pseudo-leucémiques et son évolution rappelle par beaucoup de points, sauf la gravité, celle de la leucémie aiguë à monocytes. Sa nature est nettement infectieuse puisqu'elle est épidémique. Les recherches bactériologiques ont montré dans la gorge des germes les

plus divers, une flore microbienne extrêmement variée ; l'absence de bacille de Loeffler doit être signalée. Enfin à la suite de l'isolement par hémoculture d'une bactérie spécifique « *bacterium monocytogenes* », au cours d'une épidémie qui sévissait dans un élevage de lapins et qui déterminait une très forte monocytose (Murray, Welb, Swann), Aage Nyfeldt procédant également par hémoculture chez l'homme a réussi à isoler, chez trois sujets, trois bactéries dont l'auteur affirme l'identité. Ce serait là le « *bacterium monocytogenes hominis* ». Rezzesi a confirmé la monocytose expérimentale chez les lapins par cette bactérie. Quoi qu'il en soit, infection spécifique ou banale, la monocytose de l'angine à monocytes est due à un agent septique. Par analogie un agent septique peut être rendu responsable de la leucémie monocytaire.

Quelques observations sont en faveur de cette théorie. Pawlowsky rappelle le cas de Casati d'une fillette de 10 ans dont le père et la grand'mère eurent la même maladie, Biermer a observé deux sœurs qui en furent atteintes en même temps. L'observation d'Obratzow est particulièrement intéressante au point de vue de la contagion possible dans laquelle un infirmier sain jusqu'ici présenta un syndrome de L. A. dont il mourut au bout de 17 jours ; le début s'était fait 40 jours après la mort d'un malade atteint de leucémie auquel il donnait des soins.

Les lésions bucco-pharyngées soulèvent également des commentaires pathogéniques. Les premiers

observateurs, Fraenkel, Hindeberger, frappés par la précocité et la fréquence de ces accidents, les considéraient non seulement comme l'accident initial mais comme la porte d'entrée du germe présumé de la L. A. Tout comme Schultze, lorsqu'il étudia ses premiers cas d'agranulocytose, ils voulurent faire de la L. A. une maladie spécifique. Sprout et Coons observèrent un cas particulièrement curieux. Leur malade avait eu un an auparavant une lymphomonocytose avec angine, puis un an après une tonsillite aiguë avec réaction polynucléaire. Ce fait prouve que la réaction mononucléaire n'était pas liée à la constitution même du malade mais à l'agent pathogène. Kohn fit des injections de lait à un sujet qui présentait de la leucopénie avec mononucléose, myélocytose et présence de normoblastes ; deux fois, il réagit par de la polynucléose ; une irritation non spécifique déterminait donc une réaction à type polynucléaire et il est permis, dit-il, de supposer que, dans ce cas particulier, la réaction monocytaire dépend d'une cause nettement spécifique. Ce raisonnement, basé sur l'interprétation d'un fait négatif, nous semble pour le moins audacieux.

Annes Dias, reprenant ces travaux, insiste sur la fréquence, dans l'angine nécrotique, de l'association fusospirillaire, qui ne serait que des aspects différents d'une variété de spirochètes (Travaux de Sana-relli confirmés par Kinberg, Cattani et Déjean). Il se demande alors si le spirochète ne ferait pas la liaison entre l'angine et la monocythémie. A ce propos, il

rappelle que le spirochète est coutumier des réactions monocytaires. L'observation de Sicard, qui présenta un malade atteint de spirochetose ictéro-hémorragique avec réaction leucémique et à l'autopsie présence de spirilles dans les organes, en est un premier exemple. Les affections à spirochètes et à protozoaires, angine de Vincent, fièvre récurrente, syphilis, paludisme, etc. déterminent également de la monocytose. En outre les poussées leucémiques consécutives à des injections d'arseno-benzènes dans la syphilis seraient dues, non pas à l'agent toxique, mais à une réactivation des tréponèmes qui exalteraient leur virulence et se porteraient plus spécialement sur le T. R. E. Enfin cette hypothèse est étayée par les travaux de Jolly, qui montrent que l'inoculation du spirochète gallinarum détermine chez la poule une anémie grave avec forte leucocytose, augmentation du nombre des grands mononucléaires et apparition de myélocytes. Mais bon nombre de L. A. ne présentent pas d'angine, cette étiologie se trouve souvent en défaut. Nous verrons, d'autre part, que les lésions bucco-pharyngées sont susceptibles d'une autre interprétation.

La thèse de la leucémie-infection n'est pas à l'abri de toute critique. Le tableau créé par un agent toxique ou par les radiations de Roentgen est exactement le même que celui des leucémies aiguës attribuées à un germe infectieux : l'allure septique et la fièvre élevée sont identiques. Les hémocultures, lorsqu'elles sont positives, le sont toujours tardivement

et montrent les germes les plus variés. Par expérience Kleeberg a établi que le sérum agranulocytaire favorise la pullulation des bactéries beaucoup plus que le sérum normal, qui est un milieu de culture peu favorable. Ainsi les septicémies intercurrentes ou terminales ne sauraient être considérées comme la cause mais plutôt comme des infections secondaires envahissant un organisme qui a perdu ses moyens de défense leucocytaires. Les angines et les nécroses buccopharyngées ou des autres organes si fréquentes dans toutes les hémopathies aiguës relèvent de cette cause unique : l'agranulocytose. Les germes nombreux, qui se trouvent dans la bouche, ne trouvant plus de barrière leucocytaire pour s'opposer à leur développement, pullulent et arrivent à créer facilement ces lésions.

La notion exclusive d'infection dans la pathogénie est loin de suffire, il convient d'être éclectique.

Comment agissent les différentes causes envisagées infectieuses, toxiques ou physiques pour produire les troubles importants de la leucopoièse notés dans les L. A. à monocytes ? Deux choses sont à envisager : d'abord la prolifération de tout le T. R. E., puis l'atteinte médullaire qui se traduit par la neutropénie ou même l'agranulocytose, l'anémie et la thrombopénie. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer les agranulocytoses. David et Kastler ont soutenu qu'elles pouvaient s'expliquer soit par une répartition anormale des leucocytes à la faveur de phénomènes vaso-moteurs, comme on le remarque dans

la rougeole, soit par un emprisonnement dans la moelle de leucocytes formées normalement, Merklen parle de « seuil d'élimination », soit enfin par une absence de formation de leucocytes. On peut se demander encore si elles sont dues à une destruction des granulocytes, après formation normale, dans le torrent circulatoire. Les images histologiques montrent qu'il s'agit bien d'une agénésie par paralysie de la moelle. P. E. Weill et Chevallier pensent que la prolifération monocyttaire ou des cellules-souches dans les leucémies aiguës étouffe partiellement la moelle qui ne pourrait plus ainsi produire ses éléments propres, globules rouges, myélocytes et plaquettes. Il est plus séduisant de penser que le même processus infectieux, toxique ou physique, qui irrite le T. R. E. et le fait proliférer, sidère en même temps le tissu médullaire plus fragile. A l'appui de cette hypothèse, s'inscrivent les faits suivants : irritation constante du T. R. E. dans les agranulocytoses qui se prolongent et les cas de transformation d'agranulocytose en leucémie. Le T. R. E. semble fonctionner comme un tissu hémapoïétique de secours pour suppléer à la déficience des organes spécialisés. Dans la leucémie, cette réaction dépasse son but (Sabrazès).

D'autre part, la réaction leucocytaire à l'infection est des plus variables. Tantôt elle affecte un type granulocytaire, tantôt un type mononucléaire, certaines infections déclenchent la leucocytose, d'autres la leucopénie. Ces déviations inattendues du processus morbide nécessitent l'intervention d'autres fac-

teurs. On a été amené ainsi à parler de conditions particulières de virulence, de races bactériennes, de terrain et de régulation de la leucogénèse. Le *B. monocytogenes* de Nyfeldt aurait-il la propriété d'exciter plus spécialement la monocytogénèse, comme les toxines du *streptococcus viridans* seraient agents d'agranulocytose (Emery Westervelt Dennis) ? Merklen, après avoir observé un cas d'aleucie vraie avec absence complète de tout élément blanc, a fait étudier expérimentalement par son élève Israel les conditions nécessaires à l'apparition de ce syndrome. Il est arrivé à le reproduire en associant l'intoxication benzolique et la staphylococcémie. En clinique ces diverses conditions peuvent se rencontrer, variant ainsi les manifestations de l'atteinte des organes hémo-poïétiques.

L'influence du terrain a été invoquée depuis longtemps par Sabrazes, Rosenow, Weiss. La tuberculose du premier âge et l'hérédo-syphilis constitueraient d'importants facteurs de fragilité constitutionnelle des organes hématopoïétiques. Cette carence, lorsqu'elle n'est pas explicable par des maladies antérieures, ayant préparé le terrain, résulte-t-elle d'une moindre résistance congénitale ? Cette opinion est vraisemblable. Cependant les cas de leucémie familiale sont rares et les cas de leucémie congénitale proprement dite représentent une pure exception. Didier et Chaumé ont observé une leucémie myéloïde ayant évolué in utero. Bézy et Chapellier ont rapporté aussi un cas de leucémie congénitale.

La théorie de la prédisposition particulière a été défendue, en 1928, par Jedlicka, dans une étude synthétique sur les septicémies avec formule sanguine anormale. Il rapproche quatre observations pourtant bien différentes : l'une d'agranulocytose, deux d'agranulocytose avec réaction myéloblastique, une de septicémie avec réaction lymphocytaire. Il les relie par l'idée générale suivante : « L'origine de l'infection ne dépend pas seulement de la présence d'un agent infectieux, mais encore de la réunion de conditions obligatoires prédisposantes de caractère constitutionnel. » Cette prédisposition serait la conséquence de certains états du système myéloïde, du système lymphoïde, du système réticulo-endothélial. L'auteur met en évidence le fait que la physiologie d'un organe est soumise à des variations incessantes auquel l'organe en question doit se plier. Les influences régulatrices de la genèse globulaire exigent un « pouvoir plastique de réserve » de la moelle. Pour l'agranulocytose, Jedlicka affirme la septicémie d'emblée et pense qu'elle provoque la maladie en agissant sur cette moelle anormale soit par le manque de son pouvoir plastique, soit par un trouble de sa régulation fonctionnelle.

Enfin comme il paraît difficile de subordonner toujours l'étiologie des L. A. cryptogénétiques à une infection, Naegeli invoque à leur origine certaines anomalies fonctionnelles des glandes endocrines. Lemaire se rallie à cette opinion. Pour eux l'équilibre morphologique de notre sang et partant l'équilibre

fonctionnel de nos tissus hématopoïétiques sont vraisemblablement réglés par le degré d'harmonie de nos sécrétions. Suivant la nature du trouble de cette régulation, l'hyperplasie serait méyloïde ou lymphoïde. Une dysharmonie hormonale définitive créerait la leucoblastose mortelle. Curschmann a publié quatre observations de leucémies apparues après des cures brutales d'amaigrissement par la thyroïdine. En dehors des organes et glandes endocrines, foie, estomac, thyroïde, surrénales, ovaire, pancréas, etc... qui exercent par leurs actions hormonales ou autres des influences non douteuses sur l'équilibre hémoleucocytaire, le système nerveux intervient également. De récents travaux, les études cliniques de Moser, confirment les études expérimentales de Rosenow, paraissant établir qu'il existe un centre de régulation de la leucopoïèse. Ces centres sont localisés par Rosenow dans les régions des corps striés, des couches optiques et des territoires sous-thalamiques. Enfin les résidus de la leucocytolyse libèrent des substances qui jouent un rôle important dans la production des cellules. Pour Kress, la cause du métabolisme fondamental des leucémies réside dans le rapport entre la néoformation et la destruction des cellules; le métabolisme de l'acide urique dans les leucémies est à ce point de vue très important à considérer. De fait il s'en élimine moins que ne le comporterait le très grand nombre de cellules détruites et l'on est autorisé à penser, dit Kress, que la rétention de tous ces produits de destruction nucléaire est

utilisée par l'organisme pour la rénovation des cellules détruites; ces produits de désorganisation nucléaire seraient des agents d'irritation pour la néoformation de ces cellules.

Une dernière hypothèse sur la nature des leucémies aiguës a été admise par certains auteurs, celle de leur nature néoplasique. Bard avait assimilé les leucémies chroniques à un « cancer du sang » opposées selon lui aux leucémies aiguës, maladie infectieuse. Sabrazès, en 1889, a défendu la conception contraire, les L. A. seules étant néoplasiques. Il se basait sur la prolifération excessive des leucocytes dans les organes hématopoïétiques, leur infiltration dans les organes les plus variés, l'allure cachectique et mortelle de la maladie. Sternberg et Lovel Gulland insistèrent sur l'atypie des formes cellulaires, l'importance des associations entre leucémie aiguë et tumeurs. Les récentes observations de P. E. Weill, où les tumeurs associées à des cas de L. A. étaient indiscutablement malignes, apportent un appoint à l'hypothèse de l'origine néoplasique des L. A. Il est difficile actuellement de donner une conclusion ferme.

CHAPITRE IV

INTERPRETATION RATIONNELLE DES FAITS CLINIQUES

Ces diverses théories, qui s'efforcent de donner une explication plausible de ces différentes affections sanguines, sont toutes bâties dans les cadres préalablement établis de l'hématologie. Elles sont toutes plus ou moins gênées par ces limites arbitraires qui ne correspondent presque jamais aux faits cliniques observés. De là cette multitude d'interprétations ingénieuses qui donnent une parcelle de vérité, mais non pas une idée générale de la pathogénie des hémopathies aiguës. En de longues conversations avec MM. les docteurs Grenet et Isaac-Georges, nous sommes arrivés à admettre une conception plus large, basée sur une observation précise et un raisonnement sévère.

L'observation la plus consciencieuse nous a convaincus d'une première chose : l'identité clinique de

toutes les hémopathies aiguës. Le clinicien le plus pénétrant est dans l'impossibilité d'établir une différence entre une L. A. qu'elle soit myéloïde, lymphoïde ou monocyttaire, une agranulocytose, une aleucie hémorragique, une anémie aplastique. Toutes comportent le même pronostic fatal et offrent la même résistance à la thérapeutique. L'hématologie a voulu schématiser, créer des classifications, basées sur sa connaissance minutieuse des éléments du sang. Elle a scindé ce bloc clinique homogène. Mais ses cadres se sont immédiatement révélés insuffisants. Les examens de sang d'un même malade ne sont pas toujours identiques à eux-mêmes. Leurs variations journalières ou périodiques les transportent d'un jour à l'autre d'un cadre dans un autre. Dans la majorité des cas, la formule observée ne correspond plus à la forme typique; elle se trouve à cheval sur deux états voisins; si bien que les examens hématologiques ne montrent plus que des cas intermédiaires, des formes atypiques, des formes de passage et la possibilité d'une transformation d'un état dans l'autre. Enfin l'étiologie et les travaux expérimentaux prouvent que les mêmes causes peuvent provoquer indifféremment des réactions contraires établissant ainsi l'étroite parenté de toutes ces affections et rejoignant par là la clinique.

Bien plus dans ces affections appartenant à des cadres hématologiques différents, la formule sanguine montre toujours deux éléments communs à elles toutes : l'anémie et presque constamment la

granulocytopenie. Cette déficience est de la plus haute importance, car c'est elle qui domine la scène clinique, alors que les modifications des éléments sur lesquelles est basée la différenciation hématologique, apparaissent comme secondaires. Dans les hémopathies aiguës, l'anémie est capitale : le globule rouge est le premier touché. Sa marche est toujours progressive, rien ne l'arrête, la thérapeutique n'a aucune prise sur elle. Avec elle, presque constamment, se retrouve la granulocytopenie. Accompagnés ou non d'une prolifération lympho-monocytaire, ses caractères se retrouvent toujours les mêmes. Le caractère primordial de l'hématologie des hémopathies aiguës apparaît donc être l'atteinte du globule rouge et de l'élément granuleux.

Ce point bien établi, l'interprétation la plus sensée vient d'elle-même. De tous les éléments du sang les globules rouges et les granulocytes sont les plus fragiles. Quelle que soit l'agression, ils sont les premiers touchés, et leur organe formateur, la moelle, est frappé d'impuissance. Par contre, les lymphocytes et enfin les monocytes sont les plus résistants, puisque la même cause, qui est destructive pour les premiers, peut n'être qu'irritative pour les seconds. La moelle, génératrice des globules rouges et des granulocytes, constitue l'aboutissant le plus réduit, mais par contre le plus évolué, le plus différencié, le mieux spécialisé des systèmes hématopoïétiques. Elle est en même temps l'organe le plus délicat. Le tissu R. E., au contraire, vestige embryonnaire du tissu mésenchyma-

teux, seul producteur au premier stade de tous les éléments du sang a perdu au cours du développement général cette propriété. Il a cependant conservé ses potentiels d'hémopoïèse embryonnaire. La moelle détruite et lui-même irrité par une agression quelconque, il ne donne naissance qu'à des formes atypiques, insuffisamment différenciées, jeunes, sans valeur fonctionnelle dans le sang circulant de l'adulte. La fréquence des L. A., chez l'enfant, s'accorde bien avec notre manière de voir, étant donné la fragilité spéciale de l'organisme infantile.

La prolifération, sinon toujours excessive, du moins constamment dérégulée et atypique de la série monocyttaire est un caractère bien particulier de ces hémopathies aiguës. Elle n'est en rien comparable à celle des leucocytoses infectieuses. Celles-ci traduisent l'exagération d'un phénomène physiologique normal pour lutter contre un agent infectieux. Cette réaction reste dans les limites de la fonction de l'organe. Elle est disciplinée et cesse dès que l'infection causale est supprimée. Le dérèglement des réactions leucopoïétiques est tout le problème des leucémies. Quels sont les facteurs qui interviennent pour troubler leur mécanisme normal? C'est un point encore obscur. Faut-il voir dans ce dérèglement une simple manifestation de détresse de tissus profondément altérés ou bien l'intervention de ces facteurs encore mystérieux qui régissent la prolifération cancéreuse? Les résultats expérimentaux sont en faveur des idées qui rapprochent les états leucémiques des états néoplasiques.

Cependant, si la cause en jeu est trop violente, le T. R. E. lui-même s'effondre. Il n'y a plus prolifération mais agénésie de tous les éléments du sang par paralysie complète de tous les organes hématopoïétiques. C'est ce que Merklen appelle l'Aleucie vraie et qu'il a obtenu en associant l'intoxication et l'infection.

En conclusion, nous disons que toutes les hémopathies aiguës doivent être groupées. Les différences qui s'observent dans les formules sanguines, la hiérarchie progressivement croissante de l'atteinte du tissu hématopoïétique dépend de l'équilibre qui s'établit entre l'intensité de l'agression et les facultés réactionnelles de tout le système hématopoïétique en général et de chacune de ses parties en particulier. Un point reste actuellement sans solution, celui de l'anarchie des réactions leucémiques.

CHAPITRE V

THERAPEUTIQUE

Nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'un seul cas de guérison de L. A., contrôlé par une observation de 2 ans. Mais il est difficile d'attribuer tout le succès de cette cure à la thérapeutique, car les traitements tentés l'avaient été auparavant sans succès dans d'autres formes. Dans l'ignorance où nous sommes actuellement des causes des L. A., tous les moyens dont on dispose ont été tentés en vain : la médication anti-infectieuse, chimiothérapie, protéinothérapie, sérothérapie; la médication martiale, arsénicale, l'hépatothérapie contre l'anémie, les transfusions sanguines. Pour abaisser le nombre des globules blancs la radiothérapie est une arme dangereuse, elle risque de précipiter l'évolution et de redoubler les hémorragies. Les essais de traitement par le thorium et le benzol n'ont abouti qu'à des échecs. Les sérums leucolytiques ne sont pas passés dans la pratique.

Dans le cas particulier du malade de Naegeli qui a guéri, le traitement consista en des doses lentement progressives de solution d'acide hydro-arsénieux, 1 à 15 mmg. par jour en injections sous-cutanées, en un traitement intraveineux par le mésothorium et en séances de radiothérapie.

Pour être logiques avec nous-mêmes, la thérapeutique que nous proposons sera avant tout dirigée contre l'anémie et contre l'agranulocytose.

Contre l'anémie on emploiera l'hépatothérapie, méthode de Wipple, injections d'extrait hépatique, la médication martiale, administration de hautes doses de fer réduit (1 à 3 gr. par jour).

La transfusion sanguine a le grave inconvénient de provoquer de très fortes réactions : fièvre, frissons, dyspnée, hémorragies. Le choc peut parfois même être mortel. Aussi ne peut-on la conseiller sans réserves. En tout cas, il faudra l'employer avec la plus grande prudence. Le donneur appartiendra à la même catégorie que le malade et on s'en assurera par la méthode de compatibilité directe. Les résultats de la transfusion, quand ils sont favorables, ne le sont que transitoirement. L'amélioration clinique se manifeste par la relève des forces du malade, la sensation de mieux-être, mais la formule sanguine est peu influencée. L'anémie persiste et les globules rouges transfusés paraissent être immédiatement détruits. De toutes façons, le bénéfice obtenu ne dure pas.

Contre l'agranulocytose, deux produits sont actuel-

lement en faveur : le nucléotide de pentose et le sulfate d'adénine. Leur injection intra-veineuse produit une leucocytose neutrophile. Les Américains rapportent un certain nombre de cas favorables. Jakson, Parker et Taylor ont traité 20 malades par la méthode suivante : injection par voie veineuse, tous les jours, pendant 4 jours, d'une solution de 0 gr. 7 de nucléotide dans 100 gr. de solution physiologique de NaCl, et par voie intra-musculaire, tous les jours, jusqu'à guérison, 0 gr. 70 de nucléotide en solution dans 10 cc. d'eau distillée. Sept sur treize angines agranulocytaires guérirent, et également sept neutropéniques d'origine infectieuse ou toxique. Trois de nos malades (obs. 4-5-6) eurent des injections intra-veineuses de nucléotide de pentose, sans résultat.

Les injections par voie veineuse d'une solution tiède de un gramme de sulfate d'adénine dans 40 cc. de solution physiologique de NaCl, en raison de 3 par jour pendant 3 jours pour un adulte, ont été employées avec succès par Reznikoff. Sur 15 cas, ainsi traités, il obtint 11 guérisons.

Si l'on dispose contre l'anémie et l'agranulocytose de moyens thérapeutiques, plus ou moins efficaces, quelle action peut-on avoir sur l'augmentation du nombre des globules blancs et aussi sur leur déviation? Le benzol agit surtout sur les granulocytes et ce ne sont pas eux qui prolifèrent. D'ailleurs, plus qu'à réduire le nombre des globules blancs, on s'efforce de modifier leur qualité. La radiothérapie générale est actuellement le seul moyen utilisé ; la téléradio-

thérapie totale est mise à l'essai. Récemment Guarini a indiqué que, précédée d'une injection de thoro-trast, la radiothérapie semblait donner de meilleurs résultats. Cette méthode n'a pas encore fait ses preuves. Et il n'en reste pas moins qu'elle est une arme à double tranchant, qui peut tout aussi bien stimuler l'hémopoïèse que l'inhiber. Fréquemment encore, elle augmente la tendance hémorragique et précipite l'évolution.

CONCLUSIONS

1°) La L. A. à monocytes est une forme fréquente de L. A. Elle se distingue des deux autres formes par des caractères hématologiques et anatomiques qui lui sont propres.

2°) Sa formule sanguine se caractérise par une leucocytose variable, plus souvent modérée ou même normale, avec prédominance d'une grande cellule mononucléée, le monocyte, de sa forme jeune, le monoblaste et d'autres formes atypiques, toujours en discussion, associée constamment à de l'anémie et de la granulocytopénie.

3°) Son évolution est fatale et rapide. Elle comprend deux périodes, entrecoupées souvent d'une phase intermédiaire de rémission. La première la plus longue est subaiguë, la deuxième est suraiguë et détermine la mort en quelques jours ou quatre à cinq semaines au maximum.

4°) Elle présente avec les autres L. A. les agranulocytoses, l'anémie aplastique de grandes analogies. Le tableau clinique, l'évolution, le pronostic sont

identiques. Dans tous les cas, la formule sanguine montre avant tout l'anémie et la granulocytopenie, les autres modifications étant secondaires et variables. Les mêmes conditions étiologiques, les plus variables d'ailleurs, président à leur développement. Pour toutes ces raisons, nous croyons pouvoir grouper ces différentes maladies sous le terme d'hémopathie aiguë.

5°) Ces hémopathies aiguës traduisent une atteinte profonde de tout le système hématopoïétique. Les diverses formules sanguines observées ne suffisent pas à individualiser des entités nosologiques précises, elles ne sont que des modalités réactionnelles différentes, quelle que soit la cause en jeu, liées à la constitution du sujet. Elles dépendent de l'équilibre qui s'établit entre la violence de l'agression et le terrain sur lequel agit l'agent pathogène.

Vu : *Le Doyen*
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président*
CLERC.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREOLI et FOUREST. — L. A. à monocytes (*Bull. Soc. Pédiatrie*, 11-8-33).
- L. D'ANTONA. — Leukémia and Réticulo endothélial réaction (*Hoematologica J. Archi.* 1931).
- AUBERTIN. — Leucémie à monocytes (*L'Hôpital*, fév. 1929).
- Diagnostic clinique de la L. A. (*Journ. Méd. Français*, oct. 1922).
- AUBERTIN et LÉVY. — L'agranulocytose et les syndromes agranulocytaires (*Arch. des Mal. du Cœur, Vaissaux et Sang*, 1928).
- BERNHEIM. — Un cas de leucémie lymphoïde à forme splénique pur (Leucémie à splénocytes) chez un nourrisson de 8 mois. (*Bul. Soc. de Pédiatrie de Paris*, 15-12-31).
- BOUDET. — Les L. A. (*Thèse*, Paris, 1910).
- BOULIN, COSTE, UHRY, ANTONNELLI. — Chrysothérapie et L. A. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 24-4-36).
- BROUSSOLLE. Les L. A. (*Thèse*, Paris, 1921).
- Diagnostic hématologique des L. A. (*Jour. Méd. Français*, oct. 1922).
- BRUSA. — Syndrômes hémocytoblastiques chez l'enfant. (*La Clinica pediatrica*, 1925, t. VII, fasc. IV).

- CHALIER, MARTIN, NAUSSAC. — L'agranulocytose (*Le Sang*, 1932, p. 962 et *Le Sang*, 1933).
- CHEVALLIER. — Projet de définition des cellules mononucléées dans le sang normal (*Le Sang*, 1932, p. 449).
- Un cas de leucose adénomégaly à début inguinal et à évolution aiguë (*Soc. Française d'Hématologie*, 3-2-32).
- CLERC. — In Nouveau Traité de Médecine de Roger-Widal-Teissier, tome IX. Affections du sang et des organes hématopoïétiques.
- COHEN. — Classification de l'agranulocytose (*Le Sang*, 1933, p. 945).
- W. E. COOKE. — Acute Monocytic-histiocytic leukemia (*Lancet*, 2 juil. 1931).
- COSTEDOAT. — Leucoblastomatose aleucémique à forme d'anémie aplastique progressive (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8-12-33).
- A. CRACIUNEAU, CALALB — Poussée monocyttaire au cours d'une leucémie myéloïde chronique accompagnée d'hypertrophie ganglionnaire (*Le Sang*, 1931, p. 397).
- DEBENEDETTI, FLORENTIN. — Etude des rapports entre la monocytose sanguine et le T. R. E. à propos d'un cas d'endothéliite généralisée (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 8-5-31).
- DEBRE. — Leucose aiguë aleucémique (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 22-6-36).
- Ponction sternale, myélogramme, médulloculture (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 13-12-35. *Presse Méd.* 14-11-36).

- A. DIAS. — Monocytose aiguë, leucémie monocyttaire (*Revue Sud Américaine de Méd. et de Chirurgie*, janv. 1930).
- FIESSINGER et ARNAUDET. — Leucémie lymphoïde à type splénique pur (*Soc. Franç. d'Hém.* 2-3-32).
- FOORKNER. — Différenciation clinique et pathologique des L. A. avec données spéciales sur la leucémie monocytique aiguë (*Arc. of. Intern. Med.*, janv. 1934).
- GARIN. — Agranulocytose avec examen anatomo-pathologique (*Bul. Soc. des Hôp. Paris*, 19-1-33).
- GLOOR. — Un cas de L. A. myéloblastique curable (*Munch. Med. Wochensch.* 1930. — *Le Sang*, 1932, p. 85).
- GOUNELLE. — Contribution expérimentale à l'histogenèse du monocyte à partir du S. R. E. (*Thèse Strasbourg*, 1927-1928).
- GRENET, LEVENT, ISAAC-GEORGES. — Trois cas de L. A. à monocytes chez l'enfant (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 27-11-32).
- DI GUGLIELMO. — Nuovi criteri di classificazione delle leucosi (*Rassegna Clinico-scientifica*, Janv. 1932).
- L. ISRAEL. — Etude clinique et expérimentale des hémopathies benzoliques et d'une aleucie vraie benzo-staphylococcique (*Thèse Strasbourg*, 1934).
- INVERINZZI. — Considerazioni sopra un caso di leucemia monocytica (*Morgagni*, déc. 1931).
- JOLTRAIN. — Leucémie lymphoïde à forme splénique pure (*Soc. Franç. d'Hémat.* 2-3-32).

- LABBÉ et BAUMTGARTNER. — Sur un cas de leucémie embryonnaire aiguë avec anémie pernicieuse (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 22-5-15).
- LABBÉ, BOULIN, BALMUS. — Sur un cas de leucémie subaiguë à monocytes (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. Paris* 25-5-34).
- Anémie pernicieuse aiguë et leucémie à monocytes infection staphylococcique (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 25-5-35).
- LAUBRY, GIROUX, MARCHAL. — Nouveau traité de Médecine, tome 3.
- LAWRENCE, JOSEY, YOUNG. — Monocytic leukaemia, report of 3 cases (*Folia hoemat.* Juin 1931).
- LEMAIRE. — Signification pathologique des globules blancs anormaux dans le sang (*Congrès de Médecine*, 1922).
- P. P. LÉVY. — Anémie subleucémique à monocytes, étiologique tuberculeuse probable (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 15-12-33).
- LE RASLE, BOIVIN. — Leucose aiguë (*Le Sang*, 1932, p. 449).
- LUCHERINI. — Leucémie aiguë monocytique et réticulo-endothéliose leucémique. (*Minerva med.* 2-7-33).
- MACCIOTTA. — Les leucémies congénitales et familiales. (*Riv. Clinica pediatrica*, 1928, fasc. VI).
- MARCHAL, LEMOINE, BLOCH-MICHEL. — Leucémie chronique à monocytes sans splénomégalie ni adénomégalie (*Soc. Franç. d'Hémat.* 5-5-34).

— Leucémie chronique à monocytes sans splénomégalie (*Le Sang*, 1934, p. 694).

MARCHAL, BARGETON, MAHOUEAU. — Sur huit cas de leucémie chronique à monocytes (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1-12-33).

MARCHAL, Mlle BRUN, GRUPPER. — Leucémie monocyttaire aiguë, hypertrophie du thymus (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 24-12-34).

MARCHAL, SOULIE, MAHOUEAU. — Sur un cas de leucémoïde à monocytes (*Soc. Fr. d'Hém.* 5-1-33).

MAUZÉ. — Contribution à l'étude expérimentale des états subleucémiques et leucémiques et états proches parents. (*Thèse*, Bordeaux, 1933-34).

MENDELSON. — Contribution à l'étude des leucémies à monocytes (*Thèse*, Paris 1934).

MERKLEN, WOLF. — Monocytes, Monocytoses, Leucémie à monocytes, Triallisme leucocytaire (*Presse Med.* 2-11-27).

— Leucémie à monocytes (*Revue de Méd.* 2-1928).

— Les monocytoses en clinique (*Revue de Méd.* 8-1927).

MERKLEN, GÉRY, ISRAEL. — Etude clinique et anatomique d'un cas d'aleucie vraie, absence de globules blancs dans le sang. Discussion diagnostique notamment sur le syndrome de Franck (*Presse Med.* 6-10-34).

NOBÉCOURT, GÉRARD, RICHET. — Syndrome clinique entre l'anémie pernicieuse aiguë et la L.A. (*Bul. Soc. Méd. des Hop. Paris*, 21-6-18).

J. W. ORR. — La leucémie à monocytes. 2 cas; (*Lancet*, 1933, p. 403).

C. REICH. — A case of monocytoid myeloblastic leukoemia (*New-York Stat. J. Med.* octobre 1932).

RESCHAD, SCHILLING. — Ueber eine neue leukamia durch echte Übergangsformen (Splënozytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbstädigkeit dieser Zellen (*Munch. Med. Wochensch.* 1913).

SABRAZÈS. — Signification pathologique des globules blancs anormaux dans le sang (*Congres franc. de Medecine.* Paris, 1922).

— in *Traité du Sang*, dirigé par Gilbert, Weinberg, Leger, tome III (1932).

SABRAZÈS, SARIC. — Angines lympho-monocytaires. Agranulocytoses. Leucémies leucopéniques. Masson, éd., 1935.

SABRAZÈS, MICHELEAU, MANDILLON. — Myélose globale aplastique avec amonocytose. Anémie grave progressive avec leucopénie, thrombopénie, diminution du nombre des monocytes, modification profonde de la moëlle sternale prélevée intravitam (*Arch. des Mal. du cœur, vais. sang.* Oct. 1928).

SCHWARTZ. — Zur morphologie der akuten leukosen (Monozytenleukämien) (*Fol. hoem.* Août 1931).

TOURAINE. — Variétés cliniques des leucémies lymphoïdes (*Journ. Med. Franç.*, Oct. 1922).

P. W. WEILL. — Ponction splénique dans les leucémies (*Presse méd.*, 1934, p. 1078).

— Accidents bucco-pharyngés dans les L.A. (*Le Sang*, 1933, p. 754).

WEISSENBAACH, MARTINEAU. — Urticaire et œdème cir-

conscrit purpurique recidivants chez un homme atteint de leucémie à monocytes (*Bul. Soc. Med. des Hôp. Paris*, 22-12-33).

WEISSENBACH, BOURDILLON, MARTINEAU, DAVID. — Leucémie aiguë à monocytes (*Le Sang*, 4, 1933).

TABLE DES MATIERES

<i>Introduction</i>	9
<i>Définition</i>	15
<i>Observations</i>	17

CHAPITRE PREMIER

Etude séméiologique	38
---------------------------	----

CHAPITRE II

Etude hématologique	55
---------------------------	----

CHAPITRE III

Diagnostic	61
------------------	----

CHAPITRE IV

Discussion hématologique	68
--------------------------------	----

CHAPITRE V

Etude anatomo-pathologique	95
----------------------------------	----

DEUXIEME PARTIE

Rapport des leucémies aiguës à monocytes avec les autres affections sanguines aiguës.....	103
--	-----

CHAPITRE PREMIER

Caractères différentiels des L. A. à monocytes et les autres L. A.	106
--	-----

Caractères différentiels des L. A. à monocytes et des agranulocytoses, anémie aplastique, aleucie hémorragique	112
--	-----

CHAPITRE II

Les hémopathies aiguës.....	120
-----------------------------	-----

CHAPITRE III

Etiologie et pathogénie.....	124
------------------------------	-----

CHAPITRE IV

Interprétation rationnelle des faits cliniques.....	137
---	-----

CHAPITRE V

Thérapeutique	142
<i>Conclusions</i>	146
<i>Bibliographie</i>	148

